

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035020

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.17

(51) Int. Cl. C07B 45/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
201400831

(22) Дата подачи заявки
2013.02.14

(54) ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ УБИКВИТИН-АКТИВИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

(31) 61/600,070

(56) US-A1-20080051404

(32) 2012.02.17

US-A1-20070191293

(33) US

US-A1-20110021544

(43) 2014.12.30

(86) PCT/US2013/026113

(87) WO 2013/123169 2013.08.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

МИЛЛЕНИУМ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

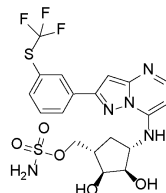
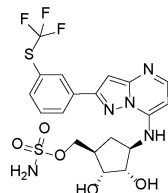
(72) Изобретатель:

Афроуз Роушан, Бхаратхан Инду Т.,
Сиаварри Джеффри П., Флеминг
Пол Е., Голин Джеффри Л., Жирард
Марио, Лэнгстон Стивен П., Суси
Франсуа Р., Вонг Цу-Чин, Йе Йингчун
(US)

(74) Представитель:

Назина Е.Е., Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединение, которое ингибирует убиквитин-активирующий фермент (UAE), представляющее собой (рац)-(2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат или один из его энантиомеров ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат или ((1S,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат следующих структур:



или его фармацевтически приемлемая соль. Эти соединения полезны для лечения нарушений, в частности нарушений пролиферации клеток, включая виды рака.

B1

035020

035020

B1

Уровень техники

Настоящая заявка заявляет приоритет на основании предварительной заявки США с регистрационным номером 61/600070, поданной 17 февраля 2012 г.

Убиквитин представляет собой небольшой белок, состоящий из 76 аминокислот, который является основоположником семейства посттрансляционных модификаторов, известных как убиквитин-подобные белки (Ubl). Ubl играют ключевую роль в управлении многими биологическими процессами, включая деление клеток, клеточную передачу сигнала и иммунный ответ. Ubl представляют собой небольшие белки, которые ковалентно прикреплены к лизину на белке-мишени через изопептидную связь с С-концевым остатком глицина ubl. Молекула Ubl изменяет молекулярную поверхность белка-мишени и может влиять на такие свойства, как межбелковые взаимодействия, ферментная активность, стабильность и клеточная локализация мишени.

Существует 8 известных человеческих Ubl-активирующих ферментов (известных как E1) (Schulman V.A., и J.W. Harper, 2009, Ubiquitin-like protein activation by E1 enzymes: the apex for downstream signalling pathways, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:319-331). Убиквитин и другие ubl активируются специальным ферментом E1, который катализирует образование промежуточного соединения ацил-аденилата с С-концевым остатком глицина ubl. Затем активированная молекула ubl переносится к каталитическому остатку цистеина в пределах фермента E1 через образование промежуточного соединения тиоэфирной связи. Происходит взаимодействие промежуточного соединения E1-ubl и E2, приводящее к тиоэфирному обмену, причем ubl переносится к активному сайту цистеина E2. Затем ubl конъюгируется с белком-мишенью, либо непосредственно, либо вместе с лигазой E3, через образование изопептидной связи с аминокислотной группой боковой связи лизина в белке-мишени. В эукариотических клетках присутствуют ~35 убиквитин-ферментов E2 и >500 убиквитин-ферментов E3. Ферменты E3 являются факторами специфичности убиквитинового пути, который опосредует выборочную доставку специфических клеточных субстратных белков (Deshaies R.J. и C.A. Joazeiro, 2009, RING domain E3 ubiquitin ligases, *Annu Rev Biochem* 78: 399-434; Lipkowitz S. и A.M. Weissman, 2011, RINGs of good и evil: RING finger ubiquitin ligases at the crossroads of tumour suppression и oncogenesis, *Nat Rev Cancer* 11 :629-643; Rotin, D., и S. Kumar, 2009, Physiological functions of the NECT family of ubiquitin ligases, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10: 398-409).

Два фермента E1 были определены для убиквитина, UAE (убиквитин-активирующий фермент) и UBA6 (Jin, J., et al., 2007, Dual E1 activation systems for ubiquitin differentially regulate E2 enzyme charging, *Nature* 447:1135-1138). UAE представляет собой фермент E1, ответственный за большую часть поступления убиквитина внутрь клетки. UAE способен быть ответственным за каждый из приблизительно ~35 ферментов E2 за исключением использования 1, в котором известен только фермент E2 для исключительной работы с UBA6 (Jin et al., 2007). Ингибирование UAE является достаточным для существенного ухудшения значительного большинства убиквитин-зависимых клеточных процессов (Ciechanover A., et al., 1984, Ubiquitin dependence of selective protein degradation demonstrated in the mammalian cell cycle mutant ts85, *Cell* 37:57-66; Finley D., A. et al., 1984, Thermolability of ubiquitin-activating enzyme from the mammalian cell cycle mutant ts85, *Cell* 37:43-55).

Клеточные сигналы, созданные убиквитином, отличаются друг от друга. Убиквитин может присоединяться к субстратам в качестве отдельной частицы или в качестве полиубиквитиновых полимеров, созданных через изопептидные связи между С-концевым остатком одного убиквитина и одного из многих лизинов на втором убиквитине. Эти различные модификации передаются в ряд клеточных сигналов. Например, конъюгация 48-связанной полиубиквитиновой цепи лизина с субстратным белком преимущественно ассоциируется с направленным воздействием на белок для удаления с помощью протеасомы 26S. Одиночная модификация убиквитина, или моноубиквитинизация, обычно воздействует на локализацию белка и/или функцию. Например, моноубиквитинизация моделирует функцию гистонов 2a и 2b (Chandrasekharan M.B., et al., 2010, Histone H2B ubiquitination and beyond: Regulation of nucleosome stability, chromatin dynamics and the trans-histone H3 methylation, *Epigenetics* 5:460-468), управляет ядерно-цитоплазматическим транспортом PTEN (Trotman, L.C., et al., 2007, Ubiquitination regulates PTEN nuclear import и tumor suppression, *Cell* 128:141-156), регулирует локализацию белка FANCD2 к сайтам повреждения ДНК (Gregory R.C., et al., 2003, Regulation of the Fanconi anemia pathway by monoubiquitination, *Semin Cancer Biol* 13:77-82) и стимулирует интернализацию и эндосомальный/лизосомальный оборот некоторых рецепторов клеточной поверхности типа EGFR (Mosesson Y., и Y. Yarden, 2006, Monoubiquitylation: a recurrent theme in membrane protein transport. *Isr Med Assoc J* 8:233-237). Другие формы полиубиквитинизации включают цепи лизина 11, 29 и 63, которые играют различные роли в клетке, включая клеточный цикл, репарацию ДНК и аутофагию (Behrends, C., и J.W. Harper, 2011, Constructing and decoding unconventional ubiquitin chains, *Nat Struct Mol Biol* 18:520-528; Bennett E.J., и J.W. Harper, 2008, DNA damage: ubiquitin marks the spot, *Nat Struct Mol Biol* 15:20-22; Komander, D., 2009, The emerging complexity of protein ubiquitination, *Biochem Soc Trans* 37: 937-953).

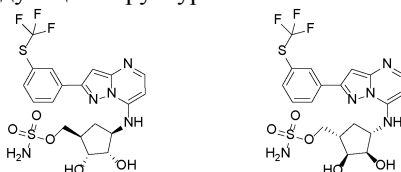
Конъюгация UAE-инициированного убиквитина играет важную роль в белковом гомеостазе, переносе рецепторов клеточной поверхности, обороте факторов транскрипции и развитии клеточного цикла. Многие из этих процессов являются важными для выживания клеток рака и считается, что опухолевые клетки могли увеличить чувствительность к UAE ингибированию как результат их скорости быстрого

роста, увеличенных метаболических потребностей и стресса белков, заполненных онкогенами. Нарушение белкового гомеостаза является действительным терапевтическим подходом для лечения рака. VELCADE® (бортезомиб) нарушает клеточный белковый гомеостаз и одобрен для лечения миеломной болезни и лимфомы из клеток зоны мантии. MLN4924, ингибитор E1 Nedd8-активирующего фермента (AE) на данный момент проходит испытания в клинической онкологии (Soucy T.A., et al., 2009, An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer, Nature 458:732-736; Soucy, T.A., et al., 2009, Targeting NEDD8-activated cullin-R1 G ligases for the treatment of cancer, Clin Cancer Res 15:3912-3916) и многочисленные другие цели в области убиквитинового/белкового гомеостаза представляют интерес для онкологии (Nalepa G., et al., 2006, Drug discovery in the ubiquitin-proteasome system, Nat Rev Drug Discov 5:596-613). Предклинические исследования касаясь PYZD-4409, UAE ингибитора, показали, что он вызывает смерть клетки как в клеточных линиях лейкемии, так и в клеточных линиях миеломы и демонстрирует противоопухолевую активность у мыши, пораженной на острый миелолейкоз (модель AML). (Xu W.G., et al., 2010, The ubiquitin-activating enzyme E1 as a therapeutic target for the treatment of leukemia and multiple myeloma, Blood, 115: 2251-59). Таким образом, UAE представляет собой новую ключевую возможность белкового гомеостаза для лечения рака.

Считается, что UAE ингибиторы будут также применимы для лечения других болезней и состояний помимо онкологических, вследствие обширной роли убиквитина в клеточных процессах; например ингибиторы протеасомы, которые как и UAE ингибиторы изменяют клеточный белковый гомеостаз, подают надежды для лечения отторжения антителоопосредованного трансплантата (Woodle, E.S., et al., 2011, Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection, Curr Opin Organ Transplant 16:434-438), ишемической травмы мозга, инфекции и аутоиммунных нарушений (Kisselev, A.F., et al., 2012, Proteasome inhibitors: an expanding army attacking a unique target, Chem Biol 19:99-115). Убиквитин-зависимая передача сигнала и деградация являются важными для активирования провоспалительных путей, таких как путь NF-κB, включающий UAE ингибиторы в качестве возможных противовоспалительных средств (Wertz, I.E., and Dixit, V.M., 2010, Signaling to NF-κB: regulation by ubiquitination, Cold Spring Harb Perspect Biol, 2:a003350).

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, представляющему собой (рац)-(2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат или один из его энантиомеров ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат или ((1S,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат следующих структур:



или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, пригодной для ингибирования активности убиквитин-активирующего фермента (UAE), содержащей соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению в лечении рака у нуждающегося в таком лечении пациента.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 проиллюстрирована порошковая рентгеновская (XRPD) дифрактограмма для кристаллической формы 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 2 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для кристаллической формы 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 3 проиллюстрирована термограмма термогравиметрического анализа (TGA) для кристаллической формы 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 4 проиллюстрирована дифрактограмма Рамана для кристаллической формы 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 5А проиллюстрирована дифрактограмма Рамана в пределах 1450 см⁻¹-1520 см⁻¹ для кристаллической формы 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 5В проиллюстрирована дифрактограмма Рамана в пределах 1450 см⁻¹-1520 см⁻¹ для кри-

сталлической формы 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 6А проиллюстрирована дифрактограмма Рамана в пределах 1100 см⁻¹-1240 см⁻¹ для кристаллической формы 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 6В проиллюстрирована дифрактограмма Рамана в пределах 1 100 см⁻¹-1240 см⁻¹ для кристаллической формы 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 7А проиллюстрирована дифрактограмма Рамана в пределах 700 см⁻¹-1100 см⁻¹ для кристаллической формы 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 7В проиллюстрирована дифрактограмма Рамана в пределах 700 см⁻¹-1100 см⁻¹ для кристаллической формы 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 8 проиллюстрирована порошковая рентгеновская (XRPD) дифрактограмма для кристаллической формы 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 9 проиллюстрирована термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для кристаллической формы 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 10 проиллюстрирована термограмма термогравиметрического анализа (TGA) для кристаллической формы 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

На фиг. 11 проиллюстрирована дифрактограмма Рамана для кристаллической формы 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

Подробное описание изобретения

Определения

Химические соединения

Если не указана стереохимическая конфигурация, структуры, изображенные в данном документе, подразумевают включение всех стереохимических форм структуры, т.е., R и S конфигурации для каждого центра асимметрии. Таким образом, если не указано иное, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, рацемические и диастереоизомерные смеси настоящих химических соединений включены в объем настоящего изобретения.

Как используется в данном документе, "кристаллический" относится к твердому веществу, в котором конституэнтные атомы, молекулы или ионы упакованы в регулярно упорядоченной, повторяющейся трехмерной модели, имеющей крайне постоянную химическую структуру. В частности, кристаллическое соединение или соль могут быть получены в виде одной или нескольких кристаллических форм. Для целей настоящего изобретения, термины "кристаллическая форма" и "полиморф" являются синонимами; термины проводят различие между кристаллами, которые владеют различными свойствами (например, различные дифрактограммы XRPD, различные результаты сканирования DSC). Псевдополиморфы являются обычно различными сольватами материала, и, таким образом, свойства псевдополиморфов отличаются друг от друга. Таким образом, считается, что каждый различный полиморф и псевдополиморф является различной кристаллической формой в данном документе.

"По сути кристаллический" относится к соединениям или солям, которые являются по меньшей мере кристаллическими по отдельному весовому проценту. В некоторых вариантах осуществления соединения или соль являются существенно кристаллическими. Примеры кристаллической формы или по сути кристаллической формы включают одиночную кристаллическую форму или смесь различных кристаллических форм. Отдельные проценты по весу включают 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 и 99,9%. В некоторых вариантах осуществления по сути кристаллический относится к соединениям или солям, которые являются по меньшей мере на 70% кристаллическими. В некоторых вариантах осуществления по сути кристаллический относится к соединениям или солям, которые являются по меньшей мере на 80% кристаллическими. В некоторых вариантах осуществления по сути кристаллический относится к соединениям или солям, которые являются по меньшей мере на 85% кристаллическими. В некоторых вариантах осуществления по сути кристаллический относится к соединениям или солям, которые являются по меньшей мере на 90% кристаллическими. В некоторых вариантах осуществления по сути кристаллический относится к соединениям или солям, которые являются по меньшей мере на 95% кристаллическими.

Термин "затравка" относится к добавлению кристаллического материала к раствору или смеси для вызывания кристаллизации.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения направлены на соединения или соли, где, по меньшей мере, отдельный процент по весу соединения или соли является кристаллическим. Не-

которые варианты осуществления настоящего изобретения направлены на соединение или соль, где, по меньшей мере, отдельный процент по весу соединения или соли является кристаллическим. Отдельные проценты по весу включают 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99%, 99,5 и 99,9%. Когда отдельный процент по весу соединения или соли является кристаллическим, оставшаяся часть соединения или соли представляет собой аморфную форму соединения или соли. Когда отдельный процент по весу соединения или соли представляет собой названную кристаллическую форму, оставшаяся часть соединения или соли представляет собой некоторую комбинацию аморфной формы соединения или соли, и одну или несколько кристаллических форм соединения или соли, не включая названную кристаллическую форму.

Когда кристаллическая форма соединения или соли определяется с использованием одного или нескольких пиков XRPD, полученных как углы 2θ , ясно, что каждое из значений 2θ означает полученное значение $\pm 0,2$ градуса, если не указано иное, например, как полученное значение $\pm 0,3$.

Когда кристаллическая форма соединения или соли определяется с использованием одной или нескольких температур из профиля DSC (например, начало эндотермического перехода, плавление, т.п.), ясно, что каждое из температурных значений означает полученное значение $\pm 2^\circ\text{C}$.

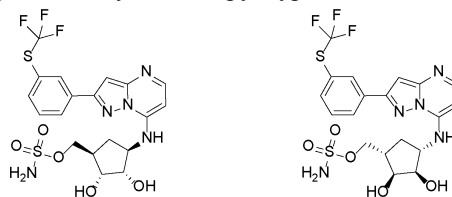
Когда кристаллическая форма соединения или соли определяется с использованием одного или нескольких пиков из дифрактограммы Рамана, выраженной в см^{-1} , ясно, что она означает полученное значение $\pm 0,2 \text{ см}^{-1}$, если не указано иное.

Примеры соединений химических соединений настоящего изобретения включают следующие:

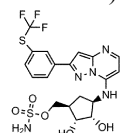
(рац)-(2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфат, или

один из его энантиомеров ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфат, или

((1S,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфат следующих структур:



Соединение, представляющее собой ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфат формулы I-101

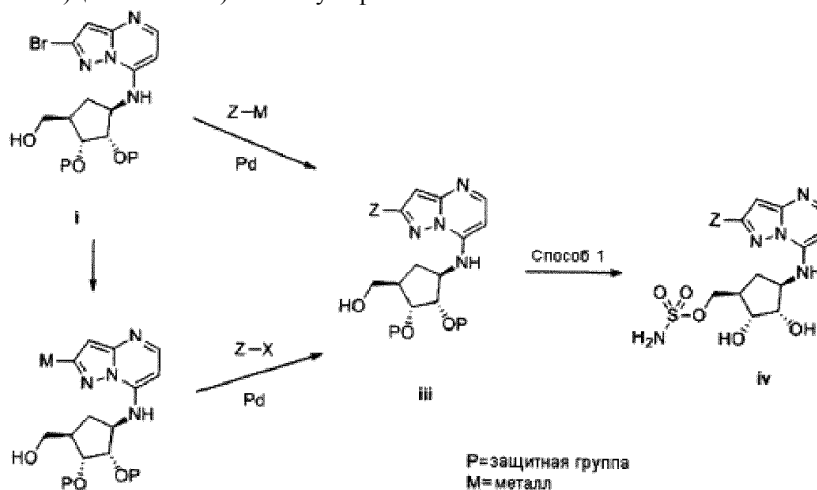


I-101.

Общие синтетические способы

Эти и другие соединения химических соединений настоящего изобретения могут быть получены посредством способов, известных специалисту в данной области техники, и/или посредством ссылки на схемы, показанные ниже, и/или посредством ссылки на процедуры, описанные в примерах ниже.

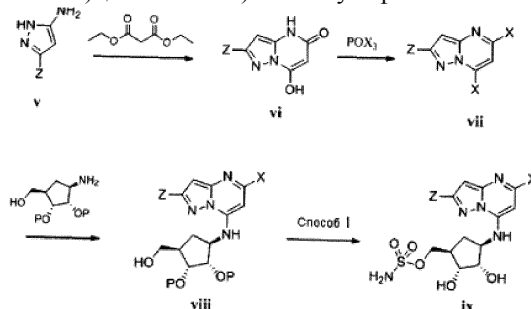
Схема 1. Общий метод для 2-замещенных ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфатов



Общий способ для синтеза соединений, представленных структурой iv, где Z представляет собой

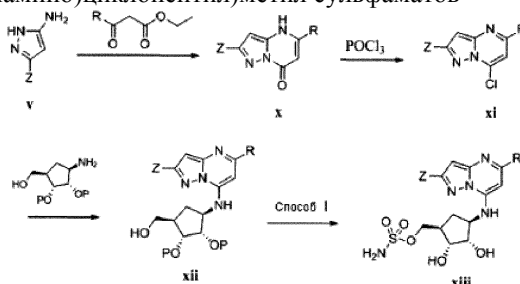
необязательно замещенное конденсированное или неконденсированное арильное или гетероарильное кольцо, описан выше в схеме 1. Соединение i (полученное путем сщепления соответственно защищенного циклопентиламина или его соли с 2-бром-7-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидином в присутствии подходящего основания, как описано ниже в процедуре примеров 1a и 1b) превращали в соединение формулы iii путем сщепления с замещенным соединением металлов Z-M через палладий-катализируемую реакцию. Соединение формулы iii можно также получить путем первого превращения i в замещенное соединение металлов формулы ii с использованием приемлемого бора или олова, содержащих реагенты, а затем путем сщепления с замещенным соединением галогена Z-X через палладий-катализируемую реакцию. Затем соединения формулы iv получали путем реакции с подходящим сульфаматирующим реагентом (например, хлорсульфонамидом или см. Armitage, I. et al. патентный документ США 2009/0036678 и Armitage, I. et al. Org. Lett., 2012, 14(10), 2626-2629), с последующими подходящими условиями для снятия защитных групп.

Схема 2: Общий метод для 5-галогензамещенных, 2-замещенных ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфаматов



Общий способ для синтеза соединений, представленных структурой iv, где Z представляет собой необязательно замещенное конденсированное или неконденсированное арильное или гетероарильное кольцо, а X представляет собой галоген, описан выше в схеме 2. Циклизация аминопиразола v с приемлемым сложным диэфиром и подходящим основанием при повышенной температуре, за которой следует реакция с подходящим галогенирующим реагентом, таким как POCl_3 , при повышенной температуре с получением соединений формулы vii. Затем соединения формулы viii получали путем реакции с подходящим защищенным циклопентиламином или его солью в присутствии приемлемого основания. Сульфаминирование и снятие защитных групп с последующим способом 1, как описано выше, обеспечивают соединения формулы ix.

Схема 3: Общий метод для 5-алкилзамещенных, 2-замещенных ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфаматов



Общий способ для синтеза соединений, представленных структурой xiii, где Z представляет собой необязательно замещенное конденсированное или неконденсированное арильное или гетероарильное кольцо, а R представляет собой заместитель алкила, описан выше в схеме 3. Циклизация аминопиразола v с приемлемым замещенным β -кето сложным эфиром при повышенной температуре, за которой следует реакция с подходящим галогенирующим реагентом, таким как POCl_3 , при повышенной температуре с получением соединений формулы xi. Затем соединения формулы xii получали путем реакции с подходящим защищенным циклопентиламином или его солью в присутствии приемлемого основания. Сульфаминирование и снятие защитных групп с последующим способом 1, как описано выше, обеспечивают соединения формулы xiii.

Формы в твердой фазе

Представленный в данном документе выбор характеризующей информации, которая является достаточной, но не вся является нужной, для описания кристаллической формы 1 безводного соединения 1-101 ((s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата ("форма 1").

На фиг. 1 проиллюстрирована порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы 1 соединения 1-101, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. Пики, обозначенные на фиг. 1, включают те, перечисленные в табл. 1.

Таблица 1

Угол 2-Тета °	Интенсивность %
13,6	32,4
14,8	57,8
15,2	14,2
16,4	64,8
17,6	20,1
18,0	74,6
19,1	57,0
19,4	24,6
20,5	95,0
20,7	100,0
21,3	42,7
21,6	23,7
22,4	24,9
23,6	54,7
23,9	24,3
24,6	43,3
27,5	27,4
28,0	17,1
28,6	18,1
29,3	25,7
21,8	31,6

В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей пик под углом 2θ $20,7^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей пики под углами 2θ $20,5^\circ$ и $20,7^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей пики под углами 2θ $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $20,5^\circ$ и $20,7^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей пики под углами 2θ $14,8^\circ$, $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $19,1^\circ$, $20,5^\circ$, $20,7^\circ$ и $23,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей пики под углами 2θ $13,6^\circ$, $14,8^\circ$, $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $19,1^\circ$, $20,5^\circ$, $20,7^\circ$, $21,3^\circ$, $23,6^\circ$, $24,6^\circ$ и $31,8^\circ$. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном, как проиллюстрировано на фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей исходный пик с углом 2θ $16,4 \pm 0,3^\circ$, и имеющей пики под углами 2θ $1,6^\circ$, 4° и $4,3^\circ$ относительно исходного пика. Термин "исходный пик" относится к пику на дифрактограмме XRPD, которая для специалиста в данной области техники считается представляющей информацию о полиморфной форме материала, например, отличительного от аппаратного шума. Под "относительный" подразумевается то, что измеренный угол 2θ каждого пика будет суммой угла 2θ исходного пика и относительного угла 2θ данного пика. Например, если исходный пик имеет угол 2θ $16,3^\circ$, относительные пики будут иметь углы 2θ $17,9^\circ$, $20,4^\circ$ и $20,6^\circ$; если исходный пик имеет угол 2θ $16,4^\circ$, относительные пики будут иметь углы 2θ $18,0^\circ$, $20,5^\circ$ и $20,7^\circ$; если исходный пик имеет угол 2θ $16,5^\circ$, относительные пики будут иметь углы 2θ $18,1^\circ$, $20,6^\circ$ и $20,8^\circ$; т.п. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей исходный пик с углом 2θ $16,4 \pm 0,3^\circ$ и имеющей пики при углах 2θ $-1,6^\circ$, $1,6^\circ$, $2,7^\circ$, $4,1^\circ$, $4,3^\circ$ и $7,2^\circ$ относительно исходного пика. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей исходный пик с углом 2θ $16,4 \pm 0,3^\circ$ и имеющей пики под углами 2θ $-2,8^\circ$, $-1,6^\circ$, $1,6^\circ$, $2,7^\circ$, $4,1^\circ$, $4,3^\circ$, $4,9^\circ$, $7,2^\circ$, $8,2^\circ$ и $15,4^\circ$ относительно исходного пика. Любой из пиков, который для специалиста в данной области техники считается представляющим информацию о полиморфной форме материала, может служить в качестве исходного пика, и таким образом можно вычислить относительные пики. Например, если исходный пик имеет угол 2θ $20,7^\circ$, тогда относительные пики будут иметь углы 2θ $-4,3^\circ$, $-2,7^\circ$ и $-0,2^\circ$ относительно исходного пика.

На фиг. 2 проиллюстрирован профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы 1 соединения 1-101. Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии чертит кривую теплового потока как функцию температуры от образца, отношение температур изменяется при скорости приблизительно $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется профилем DSC, в основном, как проиллюстрирован на фиг. 2. На фиг. 2 проиллюстрирован экзотерм с началом приблизительно $192,3^\circ\text{C}$ и пиком при приблизительно $195,3^\circ\text{C}$.

На фиг. 3 проиллюстрирован профиль термогравиметрического анализа (TGA) формы 1 соединения 1-101. Термограмма термогравиметрического анализа TGA чертит кривую процентной потери веса образца как функцию температуры, соотношение температур изменяется при скорости приблизительно $10^\circ\text{C}/\text{мин}$. На фиг. 3 проиллюстрирована приблизительно 0,4% потеря веса до 120°C . В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется профилем термогравиметрического анализа TGA, в основном как проиллюстрировано на фиг. 3. Измерения Карла Фишера формы 1 показывают содержание воды приблизительно 0,7%.

На фиг. 4 проиллюстрирована дифрактограмма Рамана формы 1 соединения 1-101. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой Рамана, в основном как проиллюстрировано на фиг. 4. Пики, обозначенные на фиг. 4 в области от 55 см^{-1} до 1800 см^{-1} , включают те, пере-

численные в табл. 2 ниже. На фиг. 5А проиллюстрирована дифрактограмма Рамана формы 1 соединения 1-101 в области от 1450 см^{-1} до 1520 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется пиком на $1469,1 \text{ см}^{-1}$. На фиг. 6А проиллюстрирована дифрактограмма Рамана формы 1 соединения 1-101 в области от 1100 см^{-1} до 1240 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой Рамана, в основном, как проиллюстрировано на фиг. 6А. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется пиком на $1200,2 \text{ см}^{-1}$. На фиг. 7А проиллюстрирована дифрактограмма Рамана формы 1 соединения 1-101 в области от приблизительно 700 см^{-1} до приблизительно 1100 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой Рамана, в основном как проиллюстрировано на фиг. 7А. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется пиками на $1059,3$, $954,7$, $845,3$ и $805,2 \text{ см}^{-1}$. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется пиками на $954,7$ и $805,2 \text{ см}^{-1}$.

Таблица 2

Пик (см^{-1})	Интенсивность
62,7	1057,18
93,4	1047,64
109,8	1069,98
193,2	340,36
226,8	158,25
266,3	26,10
283,1	65,41
308,3	51,53
353,1	71,31
425,3	61,00
469,9	65,13
545,2	64,03
595,1	45,09
639,9	188,46
707,5	166,50
752,4	105,67
771,8	92,90
805,2	466,55
845,3	113,29
954,7	466,61
986,8	70,99
997,9	775,23
1059,3	66,37
1075,1	34,74
1101,2	38,50
1166,9	76,42
1200,2	218,72
1302,3	295,74
1345,0	886,09
1440,9	957,45
1469,1	116,07
1503,7	1098,73
1541,6	98,76
1601,4	2315,65

В некоторых вариантах осуществления форма 1 соединения 1-101 характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств (I-i)-(I-iv):

(I-i) дифрактограмма XRPD, имеющая пики углов 2θ $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $20,5^\circ$ и $20,7^\circ$, как проиллюстрировано на фиг. 1;

(I-ii) профиль DSC, в основном как проиллюстрировано на фиг. 2;

(I-iii) профиль TGA, в основном как проиллюстрировано на фиг. 3;

(I-iv) дифрактограмма Рамана, в основном как проиллюстрировано на фиг. 4;

В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется по меньшей мере двумя из свойств (I-i)-(I-iv). В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется по меньшей мере тремя из свойств (I-i)-(I-iv). В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется всеми четырьмя из свойств (I-i)-(I-iv).

Представленный в данном документе выбор характеризующей информации, которая является достаточной, но не вся является нужной, для описания кристаллической формы 2 моногидратированного соединения 1-101 ((s.e.)-(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата ("форма 2").

На фиг. 8 проиллюстрирована порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) кристаллической формы 2 моногидратированного соединения 1-101, полученной с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. Пики, обозначенные на фиг. 8, включают перечисленные в табл. 3.

Таблица 3

Угол 2-Тета °	Интенсивность %
6,7	100
11,5	61,6
12,0	18,7
13,3	24,4
13,7	10,1
14,5	24,8
14,8	15,0
15,2	44,3
16,3	24,8
16,6	42,2
17,6	69,6
18,2	32,6
18,5	29,5
19,1	55,5
19,4	19,9
20,0	80,3
20,3	48,7
20,8	28,6
21,2	15,7
21,6	73,8
21,8	37,2
22,6	19,7
23,1	56,7
23,3	59,7
24,0	18,7
24,6	10,8
25,2	24,1
25,4	41,9
26,1	21,5
26,8	31,4
27,4	15,9
27,8	16,4
28,6	24,8
29,2	11,5
29,6	11,5
30,4	11,2
30,8	16,2
31,5	16,6
33,1	16,2
34,4	16,2
35,6	12,6
37,1	15,5
37,6	20,4

В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей пики под углами 2θ 6,7°, 17,6°, 20,0° и 21,6°. В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей пики под углами 2θ 6,7°, 11,5°, 17,6°, 19,1°, 20,0°, 21,6°, 23,1° и 23,3°. В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей пики под углами 2θ 6,7°, 11,5°, 15,2°, 16,6°, 17,6°, 19,1°, 20,0°, 20,3°, 21,6°, 23,1°, 23,3° и 25,4°. В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как проиллюстрировано на фиг. 8.

В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей исходный пик с углом 2θ $6,7 \pm 0,3^\circ$, и имеющей пики под углами 2θ 10,9°, 13,3° и 14,9° относительно исходного пика. Термины "исходный пик" и "относительный" имеют одно и то же значение, как было описано выше. В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей исходный пик с углом 2θ $6,7 \pm 0,3^\circ$ и имеющей пики под углами 2θ 4,8°, 10,9°, 12,4°, 13,3°, 14,9°, 16,4° и 16,6° относительно исходного пика. В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD, имеющей исходный пик с углом 2θ угла 2θ $6,7 \pm 0,3^\circ$ и имеющей пики под углами 2θ 4,8°, 8,5°, 9,9°, 10,9°, 12,4°, 13,3°, 13,6°, 14,9°, 16,4°, 16,6° и 18,7° относительно исходного пика. Любой из пиков, который для специалиста в данной области техники считается представляющим информацию о полиморфной форме материала, может служить в качестве исходного пика, и таким образом можно вычислить относительные пики. Например, если исходный пик имеет угол 2θ 20,0°, тогда относительные пики будут иметь углы 2θ -13,3°, -2,4° и 1,6° относительно исходного пика.

На фиг. 9 проиллюстрирован профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы 2 соединения 1-101. Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии чертит кривую теплового потока как функцию температуры от образца, отношение температур изменяется при скорости приблизительно 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется профилем DSC, в основном, как проиллюстрировано на фиг. 9. На фиг. 9 проиллюстрирован эндотерм с началом приблизительно 81,2°C и пиком при приблизительно 108,3°C, в соответствии с потерей воды, которая следует за эндотермом с началом приблизительно 151,1°C и пиком при приблизительно 153,2°C.

На фиг. 10 проиллюстрирован профиль термогравиметрического анализа (TGA) формы 2 соединения 1-101. Термограмма термогравиметрического анализа TGA чертит кривую процентной потери веса

образца как функцию температуры, соотношение температур изменяется при скорости приблизительно $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. На фиг. 10 проиллюстрирована приблизительно 3,1% потеря веса (вес./вес.) до 120°C , предполагая, что форма 2 представляет собой моногидрат. В некоторых вариантах осуществления форма 2 соединения 1-101 характеризуется профилем TGA, в основном, как проиллюстрировано на фиг. 10. Измерения Карла Фишера формы 2 соединения 1-101 показывают содержание воды приблизительно 2,9%, дополнительно подтверждая, что форма 2 представляет собой моногидрат.

На фиг. 11 проиллюстрирована дифрактограмма Рамана формы 2 соединения 1-101. В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется дифрактограммой Рамана, в основном, как проиллюстрировано на фиг. 11. Пики, обозначенные на фиг. 11 в области от 55 см^{-1} до 1800 см^{-1} , включают те, перечисленные в табл. 4 ниже. На фиг. 5В проиллюстрирована дифрактограмма Рамана формы 2 соединения 1-101 в области от 1450 см^{-1} до 1520 см^{-1} . На фиг. 6В проиллюстрирована дифрактограмма Рамана формы 2 соединения 1-101 в области от 1100 см^{-1} до 1240 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется дифрактограммой Рамана, в основном, как проиллюстрировано на фиг. 6В. В некоторых вариантах осуществления форма 1 характеризуется пиком на $1205,4\text{ см}^{-1}$. На фиг. 7В проиллюстрирована дифрактограмма Рамана формы 2 соединения 1-101 в области от приблизительно 700 см^{-1} до приблизительно 1100 см^{-1} . В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется дифрактограммой Рамана, в основном как проиллюстрировано на фиг. 7В. В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется пиками на $958,7$ и $923,2\text{ см}^{-1}$.

Таблица 4

Пик (см^{-1})	Интенсивность
60	839,324
94,7	813,247
190,4	123,76
216,8	61,08
285,5	35,40
353,7	27,34
424,4	21,79
470,9	28,93
545,7	28,08
640,5	97,91
707,4	59,11
753,4	51,10
773,9	35,84
809,9	163,67
923,2	26,66
958,7	175,20
997,9	281,45
1068,5	22,13
1167,8	26,59
1205,4	79,16
1302,2	147,41
1343,7	278,22
1442,1	309,65
1504,6	325,60
1542,4	39,61
1571,0	34,15
1599,3	768,82

В некоторых вариантах осуществления форма 2 соединения 1-101 характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств (I-v)-(I-viii):

(I-v) дифрактограмма XRPD, имеющая пики углов 2θ $6,7^{\circ}$, $17,6^{\circ}$, $20,0^{\circ}$ и $21,6^{\circ}$, как проиллюстрировано на фиг. 8;

(I-vi) профиль DSC, в основном как проиллюстрировано на фиг. 9; (I-vii) профиль TGA, в основном как проиллюстрирован на фиг. 10;

(I-viii) дифрактограмма Рамана, в основном как проиллюстрировано на фиг. 11;

В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется по меньшей мере двумя из свойств (I-v)-(I-viii). В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется по меньшей мере тремя из свойств (I-v)-(I-viii). В некоторых вариантах осуществления форма 2 характеризуется всеми четырьмя из свойств (I-v)-(I-viii).

Химические соединения настоящего изобретения являются полезными ингибиторами UAE активности. Ингибиторы предназначены для включения химических соединений, которые снижают ожидаемые эффекты UAE-инициируемой конъюгации убиквитина с белками-мишенями (например, снижение убиквитинизации), снижают внутриклеточную передачу сигнала, опосредованную конъюгацией убиквитина, и/или снижают расщепление белка, опосредованное конъюгацией убиквитина (например, ингибирование клеточной конъюгации убиквитина, убиквитин-зависимую передачу сигнала и убиквитин-

зависимое расщепление белка (например, убиквитин-протеасома путь)). Таким образом, химические соединения настоящего изобретения можно проанализировать по поводу их способности к ингибированию UAE *in vitro* или *in vivo*, или в клетках или на моделях животных согласно способам, представленным более детально в данном документе, или способам, известным в уровне техники. Химические соединения можно оценить за их способность к связыванию или изменению UAE активности напрямую. Альтернативно, активность химических соединений можно оценить через не прямые клеточные анализы, или анализы с измерением нисходящих эффектов UAE ожидаемого ускорения убиквитина для оценки ингибирования нисходящих эффектов UAE-ингибирования (например, ингибирование убиквитин-зависимого расщепления белка). Например, активность можно оценить путем обнаружения убиквитин-конъюгированных субстратов (например, убиквитин-заполненные E2 или убиквитинизированные субстраты); обнаружения нисходящей стабилизации субстрата белка (например, стабилизация с-трус, стабилизация 1кВ); обнаружения ингибирования UPR-активности; обнаружения нисходящих эффектов UAE-ингибирования и стабилизации субстрата (например, анализы по гену-репортеру, например, анализы по гену-репортеру NFκB, анализы по гену-репортеру p27 или анализы по потери клеточного полиубиквитина). Анализы для оценки активностей описаны ниже в разделе для примеров и/или известны в данном уровне техники.

Композиции

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к композиции, содержащей химическое соединение настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к композиции, содержащей пролекарство химического соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

Если фармацевтически приемлемая соль представляет собой химическое соединение настоящего изобретения, использованную в этих композициях, указанные соли предпочтительно получены из неорганических или органических кислот и оснований. Для просмотра приемлемых солей см., например, Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 66:1-19(1977) и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000) "Remington's").

Примеры приемлемых солей присоединения кислоты включают следующие: ацетат, адипат, альгинат, аспарат, бензоат, сульфонат бензола, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, сульфонат камфоры, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, лукогептаоат, глицерофосфат, полусульфат, гептаоат, гексаоат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенил-пропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат.

Примеры приемлемых солей присоединения основания включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как натриевые и калиевые соли, соли щелочно-земельных металлов, такие как кальциевые и магниевые соли, соли с органическими основаниями, такие как дициклогексиламиновые соли, -метил-О-глюкамин, и соли с аминокислотами, такие как аргинин, лизин и т.п.

Также основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими средствами, как низшие галоидные алкилы, такие как метил, этил, пропил и бутилхлорид, бромиды и йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил, диэтил, дибутил и диамил сульфаты, длинноцепные галогениды, такие как децил, лаурил, миристил и стеарил хлориды, бромиды и йодиды, аралкилгалогениды, такие как бензил и фенэтил бромиды и другие. Таким образом, получают растворимые в воде или масле или диспергируемые продукты.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения предпочтительно представлены в форме, приемлемой для введения реципиенту-субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку. Термин "фармацевтически приемлемый носитель", используемый в данном документе, относится к материалу, который является совместимым с реципиентом-субъектом и подходящим для доставки активного вещества к целевому сайту без ограничения активности вещества. Токсичность или побочные эффекты, если таковые имеются, связанные с носителем, предпочтительно сопоставимы с оправданным соотношением риска/ожидаемой пользы для предполагаемого использования активного вещества. Многие такие фармацевтически приемлемые носители известны в уровне техники. См., например, Remington's; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed., R.C. Rowe et al. (eds.), Pharmaceutical Press (2009).

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть получены с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, таких как общепринятое дробление, перемешивание, растворение, инкапсулирование, лиофилизация или способы эмульгирования среди прочих. Композиции могут быть представлены в различных формах, включая гранулы, осадки или частицы, порошки, включая лиофилизированные порошки, порошки, полученные с барабанной сушилкой или порошки, полученные распылительной сушкой, аморфные порошки, таблетки, капсулы, сироп, суппозитории, инъекции, эмульсии, эликсиры, суспензии или растворы. Составы могут необязательно содержать стабилизаторы, модификаторы pH, поверхностно-активные вещества, солюбилизующие средства, модификаторы биодоступности и их комбинации.

Фармацевтически приемлемые носители, которые могут быть использованы в этих комбинациях, включают ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как альбумин человеческой сыворотки, буферные вещества, такие как фосфаты или карбонаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, вторичный кислый фосфат натрия, вторичный кислый фосфат калия, хлорид натрия, цинковые соли, коллоидная двуокись кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок-полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

Согласно предпочтительному варианту осуществления композиции настоящего изобретения составляют для фармацевтического введения млекопитающему, предпочтительно человеку. Такие фармацевтические композиции настоящего изобретения могут вводиться перорально, парентерально, при помощи опрыскивателя для ингаляций, локально, ректально, назально, вестибулярно, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентеральный", как используется в данном документе, включает подкожное, внутривенное, внутривнутрибрюшное, внутримышечное, внутрисуставное, внутрисуставное, внутригрудное, внутриоболочечное, внутрипеченочное, внутриочаговое и внутричерепное введение или методики вливания. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутривенно или подкожно. Составы настоящего изобретения могут быть разработаны как составы короткого действия, быстрого освобождения или длительного действия. Еще дальше соединения можно вводить скорее локальным средством, чем системным средством, таким как введение (например, путем инъекции) в локализацию опухоли.

Фармацевтические составы можно получать в виде жидких суспензий или растворов с использованием жидкости, такой как масло, вода, спирт и их комбинации. Солюбилизирующие средства, такие как циклодекстрины, могут быть включены. Фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества, суспендирующие средства или эмульгирующие средства можно добавлять для орального или парентерального введения. Суспензии могут включать масла, такие как масло земляного ореха, кунжутное масло, масло семян хлопчатника, кукурузное масло и оливковое масло. Препарат суспензий может также содержать сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат, изопропилмиристан, глицериды жирной кислоты и ацелированные глицериды жирной кислоты. Составы суспензий могут включать спирты, такие как этанол, изопропиловый спирт, гексадециловый спирт, глицерин и пропиленгликоль. Простые эфиры, такие как поли(этиленгликоль), нефтяные углеводороды, такие как минеральное масло и петролатум; и воду могут также использовать в составах суспензий.

Стерильные инъекционные формы композиций настоящего изобретения могут быть в виде водной или масляной суспензии. Эти суспензии могут быть составлены согласно способам, известным в данном уровне техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат может также быть в виде стерильного инъекционного раствора или суспензии в нетоксическом парентеральном приемлемом разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых средств и растворителей, которые можно использовать, применяют воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или среды для суспендирования. Для этих целей можно использовать любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, также можно применять при приготовлении инъекцируемых препаратов, также как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в виде соответствующих полиоксиэтилированных форм. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор, представляющий собой длинноцепочечный спирт, такой как карбоксиметилцеллюлозу, или аналогичные диспергирующие вещества, которые широко используются при составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, в том числе эмульсий и суспензий. Другие широко используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгирующие средства или усилители биодоступности, которые широко используются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, могут также использоваться для целей составления. Соединения могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции, такой как введение ударной дозы или непрерывная инфузия. Единичная лекарственная форма для инъекций может быть представлена в ампулах или в многодозных контейнерах.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить орально в любой оральной приемлемой лекарственной форме, в том числе капсулах, таблетках, водных суспензиях или растворах. Когда требуются водные суспензии для орального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. Если нужно, можно также добавлять определенные подсластители, ароматизаторы или красители. В таких твердых лекарственных формах активное химическое соединение находится в смеси по меньшей мере с одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, микрокри-

сталлическая целлюлоза и кремневая кислота, b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, сахароза и аравийская камедь, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) веществами для улучшения распадаемости таблеток, такими как агар-агар, карбонат кальция, поливинилпирролидинон, кроскармеллоза, натрия крахмалгликолят, картофельный крахмал или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт и глицерин моностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонит, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, диоксид кремния и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

Активное химическое соединение может быть также представлена в микрокапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия для контроля высвобождения и другие покрытия, известные в области фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также включать, в соответствии с обычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие добавки для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, и могут также представлять собой такие композиции, которые высвобождают активный ингредиент(ы), только, или предпочтительно, в определенной части кишечника, необязательно, отсроченным образом. Примеры объемлющих композиций, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски.

Альтернативно, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут вводить в форме суппозиторий для ректального введения. Они могут быть получены при смешивании средства с подходящим не вызывающим раздражение вспомогательным веществом, которое находится в твердом состоянии при комнатной температуре, но переходит в жидкое состояние при ректальной температуре и таким образом будет плавиться в полости прямой кишки для высвобождения лекарства. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут также вводить поверхностно, особенно, если цель лечения включает участки или органы, легко доступные для местного нанесения, в том числе заболевания глаз, кожи или нижнего желудочно-кишечного тракта. Подходящие составы для поверхностного нанесения легко получены для каждого из этих участков или органов.

Местное нанесение для нижнего желудочно-кишечного тракта может быть выполнено в ректальном составе суппозитория (см. выше) или в подходящем составе для раствора для промывания желудка. Также могут использовать трансдермальные пластыри для местного нанесения. Для местного нанесения фармацевтические композиции могут быть составлены в подходящую мазь, содержащую активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений настоящего изобретения включают минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть составлены в подходящие прищипку или крем, содержащие активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Приемлемые носители включают минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического использования фармацевтические композиции могут быть составлены в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом стерильном растворе соли с регулируемой величиной pH или, предпочтительно в виде растворов в изотоническом стерильном растворе соли с регулируемой величиной pH, либо в присутствии, либо в отсутствие такого консерванта, как бензилалконий-хлорид. Альтернативно, для офтальмологического использования фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения также могут быть введены в виде назального аэрозоля или ингалятора. Такие композиции получают с помощью способов, хорошо известных в области составления фармацевтических составов, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промотеров абсорбции для увеличения биодоступности, фторуглеродов и/или традиционных солюбилизующих или диспергирующих средств.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения, в частности, используются в терапевтических применениях, относящихся к нарушениям, как описано в данном документе (например, нарушения

пролиферации, например виды рака, воспалительные, нейродегенеративные нарушения). Термин "субъект", используемый в данном документе, означает животное, предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно человека. Термин "пациент", используемый в данном документе, означает человека. Предпочтительно композицию составляют для введения пациенту или субъекту, страдающему от или находящемуся под угрозой развития или переживания рецидива соответственного нарушения, подлежащего лечению. Предпочтительными фармацевтическими композициями настоящего изобретения являются композиции, составленные для орального, внутривенного или подкожного введения. Однако, любая из вышеуказанных лекарственных форм, содержащая терапевтически эффективное количество химического соединения настоящего изобретения, заключена в границах установленного проведения опытов и, таким образом, в объеме настоящего изобретения. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция настоящего изобретения может дополнительно содержать другое терапевтическое средство. Предпочтительно такое другое терапевтическое средство является тем, которое обычно вводят пациенту, страдающему от нарушения, заболевания или состояния, подлежащего лечению.

Под "терапевтически эффективным количеством" подразумевают количество химического соединения или композиции, достаточных при единичном или многократном введении дозы, для обеспечения заметного снижения UAE активности и/или степени тяжести нарушения или состояния заболевания, подлежащего лечению. Под "терапевтически эффективным количеством" также подразумевают включение достаточного количества для лечения клетки, сдерживания или предотвращения развития нарушения или состояния болезни, которое лечится (например, предотвращение роста дополнительных опухолей рака, предотвращение дополнительной воспалительной реакции), улучшения, облегчения, ослабления или смягчения у субъекта симптомов нарушения помимо такового ожидаемого при отсутствии такого лечения. Нужно количество UAE-ингибитора будет зависеть от отдельного соединения полученной композиции, типа нарушения, подлежащего лечению, пути введения и промежутка времени, требуемого для лечения нарушения. Следует также учесть, что конкретная доза и режим лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого химического соединения, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола и рациона питания пациента, времени введения, скорости экскреции, комбинации лекарственных препаратов, мнения лечащего врача и тяжести конкретного заболевания, подлежащего лечению. В некоторых аспектах, где ингибитор вводят в комбинации с другим средством, количество дополнительного терапевтического средства, присутствующего в композиции настоящего изобретения, обычно будет составлять не больше, чем количество, которое бы обычно вводили в композицию, содержащую данное терапевтическое средство в качестве только активного средства. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического средства будет находиться в диапазоне от приблизительно 50% до приблизительно 100% количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей данное средство в качестве только терапевтически активного средства.

Применения

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования или снижения UAE активности в образце, включающему осуществление контакта с химическим соединением настоящего изобретения, или композиции, содержащей химическое соединение настоящего изобретения. Образец, как используется в данном документе, включает образец, содержащий очищенный или частично очищенный UAE, культивированные клетки или экстракты культур клеток; биопсированные клетки или жидкость, полученную от млекопитающего, или их экстракты; и жидкость организма (например, кровь, сыворотка, слюна, моча, кал, семенная жидкость, слезы) или их экстракты. Ингибирование UAE активности в образце можно проводить *in vitro* или *in vivo*, *in cellulo*, или *in situ*.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения пациента, страдающего от нарушения, симптома нарушения, находящегося под угрозой развития или переживания рецидива нарушения, включающий введение пациенту химического соединения или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Осуществление лечения может включать лечение, исцеление, облегчение, смягчение, изменение, восстановление, улучшение, временное облегчение, выздоровление или влияние на заболевание, симптомы нарушения или склонность к нарушению. Не связывая себя теорией, считается, что осуществление лечения вызывает ингибирование роста, абляции или убийства клетки или ткани *in vitro* или *in vivo*, или иным способом снижение способности клетки или ткани (например, аномальной клетки, пораженной ткани) вызывать нарушение, например нарушение, как описано в данном документе (например, пролиферативное нарушение, например, рак, воспалительное нарушение). Как используется в данном документе, "ингибирование роста" клетки или ткани (например, пролиферативной клетки, опухолевой ткани) относится к замедлению, прерыванию, задержке или остановке его роста и метастазов и необязательно указывает на полное прекращение роста.

UAE представляет собой новую целевую возможность белкового гомеостаза для лечения рака и других заболеваний человека, где присутствует природа убиквитина. Применения к заболеваниям включают те нарушения, в которых ингибирование UAE активности наносит вред выживанию и/или распространению клеток или тканей заболевания (например, клетки чувствительны к UAE ингибированию; ингибирование UAE активности прерывает механизмы заболевания; снижение UAE активности стабилизи-

рует белок, который является ингибитором механизмов заболевания; снижение UAE активности в результате приводит к ингибированию белков, которые являются активаторами механизмов заболевания). Применения к заболеваниям также предполагают включение любого нарушения, заболевания или состояния, которое потребует эффективной активности убиквитинизации, при этом эту активность можно регулировать путем ослабления UAE активности.

Например, способы настоящего изобретения применимы в лечении нарушений, включая клеточную пролиферацию, включая нарушения, которые потребуют эффективной убиквитин-лигаза-зависимой убиквитинизации и передачи сигнала или расщепления белка (например, убиквитин-протеасома путь) для поддержания и/или прогресса состояния заболевания. Способы настоящего изобретения применимы в лечении нарушений, опосредованных через белки (например, NFκB активация, p27Kф активация, p21WAF/CIP1 активация, p53 активация), которые регулируются UAE-активностью. Соответственные нарушения включают пролиферативные нарушения, самые значительные виды рака и воспалительные нарушения (например, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, астма, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), остеоартрит, дерматоз (например, атопический дерматит, псориаз), сосудистые пролиферативные нарушения (например, атеросклероз, рестеноз) аутоиммунные заболевания (например, рассеянный склероз, отторжение ткани и органа)); а также воспаление, связанное с инфекцией (например, иммунные реакции), нейродегенеративные нарушения (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь двигательного нейрона, нейропатическая боль, триплет-повторяющиеся нарушения, астроцитомы и нейродегенерация как результат алкогольной болезни печени), ишемическое поражение (например, приступ) и кахексия (например, ускоренное расщепление мышечных белков, которое сопровождается различными физиологическими и патологическими состояниями, (например, повреждение нерва, голодание, лихорадка, ацидоз, инфекция HIV, заболевание на рак и конкретные эндокринопатии).

Соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения, в частности, применяются для лечения рака. Как используется в данном документе, термин "рак" относится к клеточному нарушению, характеризующемуся неконтролируемой или нерегулируемой клеточной пролиферацией, сниженной клеточной дифференцировкой, не подходящей способностью к инвазированию окружающей ткани и/или способностью для обеспечения нового роста на эктопических участках. Термин "рак" включает твердые опухоли и кровяные опухоли. Термин "рак" охватывает заболевания кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термин "рак" дополнительно охватывает первичный рак и метастатический рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой твердую опухоль. Примеры твердых опухолей, которые можно лечить способами настоящего изобретения, включают рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря; рак толстой и прямой кишки; рак прямой кишки, рак молочной железы, включая метастатический рак молочной железы; рак предстательной железы, включая андроген-зависимый и андроген-независимый рак предстательной железы; рак почки, включая, например, метастатическую почечно-клеточную карциному; гепатоцеллюлярный рак; рак бронхов и легких, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), сквамозный рак легких, мелкоклеточный рак лёгкого (SCLC), бронхоалоальвеолярную карциному (BAC) и аденокарциному легкого; рак яичников, включая, например, прогрессивный эпителиальный или первичный перитонеальный рак; рак шейки матки; эндометриальный рак, рак мочевого пузыря, рак желудка; рак пищевода; рак головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи, носоглоточный рак, рак полости рта и рак щитовидной железы, меланому; нейроэндокринный рак, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому и анапластическую астроцитому; рак костей; и саркому мягких тканей.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. Примеры гематологических злокачественных опухолей включают острую миелоцитарную лейкемию (AML); хроническую миелогенную лейкемию (CML), включая ускоренную CML и CML фазу бластного криза (CML-BP); острую лимфобластическую лейкемию (ALL); хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL); лимфомы включая: болезнь Ходжкина (HD); неходжкинскую лимфому (NHL), включая фолликулярную лимфому и лимфому из клеток мантийной зоны; В-клеточную лимфому; диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), и Т-клеточную лимфому; множественную миелому (MM); амилоидоз; макроглобулинемию Вальденстрёма; миелодиспластический синдром (MDS), включая рефрактерную анемию (RA), рефрактерную анемию с кольцевидными сидеробластами (RARS), (рефрактерную анемию с избытком бластов (RAEB), и RAEB в трансформации (RAEB-T); и миелолиферативные синдромы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легких, рак яичников, рак толстой кишки или рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острую миелоцитарную лейкемию. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому.

В зависимости от конкретного нарушения или состояния, подлежащего лечению, в некоторых вариантах осуществления UAE-ингибитор настоящего изобретения вводят совместно с дополнительным те-

рапевтическим средством или средствами. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство(средства) является средством, обычно вводимым пациентам с нарушением или состоянием, подлежащим лечению. Как используется в данном документе, дополнительные терапевтические средства, обычно вводимые для лечения конкретного нарушения или состояния, известны как "подходящие для нарушения или состояния, подлежащего лечению".

UAE-ингибитор настоящего изобретения можно вводить с другим терапевтическим средством в единичной лекарственной форме или в качестве отдельной лекарственной формы. При введении в качестве отдельной лекарственной формы, другое терапевтическое средство можно вводить до, во время или после введения UAE-ингибитора настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления ферментный ингибитор UAE настоящего изобретения вводят совместно с терапевтическим средством, выбранным из цитотоксичных средств, радиотерапии и иммунотерапии, подходящих для лечения пролиферативных нарушений и рака. Примеры цитотоксичных средств, применимых для использования в комбинации с UAE-ингибиторами настоящего изобретения, включают антиметаболиты, включая, например, капецитидин, гемцитабин, 5-фторурацил или 5-фторурацил/лейковорин, флударабин, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и метотрексат; ингибиторы топоизомеразы, включая, например, этопозид, тенипозид, камптотецин, топотекан, иринотекан, доксорубин и даунорубин; алкалоиды барвинка, включая, например, винкристин и винбластин; таксаны, включая, например, паклитаксел и доксетаксел; платиновые средства, включая, например, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин; антибиотики, включая, например, актиномицин D, блеомицин, митомицин C, адриамицин, даунорубин, идарубин, доксорубин и пегилированный липосомальный доксорубин; алкилирующие средства, такие как мелфалан, хлорамбуцил, бусульфид, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин и циклофосфамид; включая, например, CC-5013 и CC-4047; белковые ингибиторы тирозинкиназы, включая, например, иматинибмезилат и гефитиниб; ингибиторы протеасомы, включая, например, бортезомиб; талидомид и схожие аналоги; антитела, включая, например, трастузумаб, ритуксимаб, цетуксимаб и бевацизумаб; митоксантрон; дексаметазон; преднизон и темозоломид.

Другие примеры средств-ингибиторов настоящего изобретения могут быть объединены, включая противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, III RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодуляторные и иммунодепрессивные средства, такие как циклоsporин, такролимус, рапамицин, мофетил микофенолат, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат и сульфазалазин; антибактериальные и противовирусные средства; и средства для лечения болезни Альцгеймера, такие как донепезил, галантамин, мемантин и ривастигмин.

Для того, чтобы в полной мере раскрыть настоящее изобретение, предлагаются следующие предварительные и испытательные примеры. Эти примеры подаются исключительно в целях описания и никоим образом не расцениваются как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Примеры

Сокращения и номенклатура

Соединения, синтезированные как рацемические смеси, определяются как "(рац)-" в соответствующем названии. Стереохимические назначения R/S были использованы для определения относительной стереохимии молекул. Ясно, что если не указано иное, соединения являются рацемическими смесями, содержащими соединение с названной стереохимией вместе с его энантиомером. Соединения, синтезированные как отдельные энантиомеры, определяются как "(s.e.)-" в соответствующем названии.

AA - ацетат аммония ACN ацетонитрил

d - дуплет

dd - двойной дуплет

DMF - N,N-диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

EtOAc - этилацетат

FA - муравьиная кислота

J - константа взаимодействия

hr - часы

Hz - герц (Гц)

LAN - литийалюминийгидрид

LCMS - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

LDA - диизопропиламид лития

m - мультиплет

MeOH - метанол

s - синглет

t - триплет

THF - тетрагидрофуран

q - квартет

Аналитические методы

Данные LCMS были получены либо (i) с использованием Agilent 1 100 LC (колонка: Waters Symmetry, 3,5 мкм C18 100×4,6 мм) и Waters ZQ MS с использованием следующих градиентов:

Способ с использованием муравьиной кислоты (FA): композиция мобильной фазы А: 99% H₂O+1% ACN [+0,1% муравьиной кислоты]; композиция мобильной фазы В: 95% ACN+5% H₂O [+0,1% муравьиной кислоты]. Линейный градиент: 5-100% В, ход минут 10 при 1 мл/мин.

Способ с использованием ацетат аммония (AA): композиция мобильной фазы А: 99% H₂O+1% ACN [+10 ммоль ацетат аммония]; композиция мобильной фазы В: 95% ACN+5% H₂O [+10 ммоль ацетат аммония]. Линейный градиент: 5-100% В, ход минут 10 при 1 мл/мин; либо (и) с использованием Agilent 1 100 LC (колонка: Luna C18(2) 100A, 150×4,60 мм, 5 мкм) и Agilent 1100 LC/MS с использованием следующего градиента:

Способ с использованием муравьиной кислоты 2 (FA2): композиция мобильной фазы А: 99% H₂O+1% ACN [+0,1% муравьиной кислоты]; композиция мобильной фазы В: 95% ACN+5% H₂O [+0,1% муравьиной кислоты]. Линейный градиент: 5-100% В, ход минут 20 при 1 мл/мин.

Препаративную ВЭЖХ выполняли с использованием Phenomenex Luna C18 колонки.

ЯМР-спектр показывали с помощью протонного ЯМР, используя 300 МГц спектрометр Bruker Avance, оснащенный 5 мм датчиком QNP (квадратурный ядерный датчик) и 400 МГц спектрометр Bruker Avance B, оснащенный 5 мм датчиком QNP для измерений; δ значения выражали в ppm (частиц на миллион).

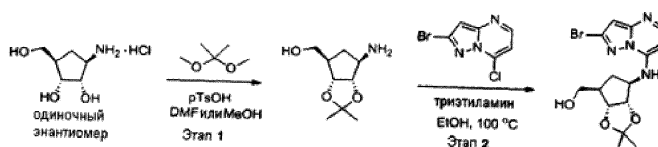
Порошковая рентгеновская дифракция. XRPD выполняли с использованием рентгеновского дифрактометра Bruker AXS D8 Advance с использованием излучения CuKα (40 кВ, 40 мА), угламера θ-2θ и отклонения V4 и приемных щелей, монохроматора Ge и детектора Lynxeye. Испытания на образцах проводили при условиях окружающей среды в качестве образцов на плоской тарелке с использованием порошка. Образец осторожно упаковывали в кавитационную фрезу, а затем в гладкую, без помех (510) кремниевую пластинку. Образец вращали в его собственной плоскости на протяжении анализа. Данные собирали в диапазоне углов от 2 до 42°2θ, с величиной шага 0,05 °2θ и временем сбора 0,5 с/шаг. Все собранные данные обрабатывали с использованием программного обеспечения Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1. Анализ данных и презентацию выполняли с использованием программного обеспечения Diffrac Plus EVA v 13.0.0.2 или v 15.0.0.0.

Данные спектра Рамана собирали с использованием микроскопа Рамана ThermoScientific DXR со следующими параметрами: лазер 780 нм; уровень мощности лазерного излучения 20,0 мВт; фильтр 780 нм; решетка 400 линий/мм; крошечное отверстие спектрограммы 50 мкм; время воздействия 30 с и число воздействий 2. Диапазон смещения частоты при комбинационном рассеянии света находился в пределах от 55,13 до 3411,62 см⁻¹. В качестве программного обеспечения для управления инструментами и анализа данных использовали OMNIC 8.3.

Термический анализ. Термальные явления анализировали с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA). Данные DSC собирали на Mettler DSC 823E. Обычно 0,5-5,0 мг образца в алюминиевой сковородке с крошечными отверстиями нагревали при 10°C/мин от 25 до 300°C. Продувку азотом образца поддерживали при 50 мл/мин над образцом. В качестве программного обеспечения для управления инструментами и анализа данных использовали STARe v9.20. Данные TGA собирали на Mettler TGA/SDTA 85 le. Обычно 5-30 мг образца загружали в предварительно взвешенный алюминиевый тигель и нагревали при 10°C/мин от температуры окружающей среды до 350°C. Продувку азотом образца поддерживали при 50 мл/мин над образцом. В качестве программного обеспечения для управления инструментами и анализа данных использовали STARe v9.20.

Синтетические способы

Пример 1а. Синтез (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил) метанола



Этап 1: (s.e.)-(1R,2S,3R,4R)-1-амино-2,3-(изопропиденил)дигидрокси-4-гидроксиметилциклопентан

К смеси (s.e.)-(1R,2S,3R,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диолгидрохлорида (7,00 г, 38,1 ммоль; полученного как отдельный энантиомер с помощью способа, описанного в WO 2008/019124) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (8,23 г, 43,3 ммоль) в метаноле (43 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (32,3 мл, 263 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, а затем нейтрализовали 7M NH₃/MeOH и концентрировали до сухого состояния. Остаток поглощали в 2M K₂CO₃ (50 мл) и экстрагировали с EtOAc/CH₂CH₂ 1:1 (3×50 мл). Смешанные органические вещества

высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (s.e.)-(1R,2S,3R,4R)-1-амино-2,3-(изопропиденил)дигидрокси-4-гидроксиметил циклопентана (6,8 г, выход продукта 95%).

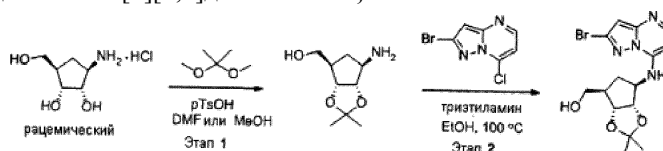
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 4,49-4,40 (m, 1H), 4,16-4,05 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Этап 2: (s.e.)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил} метанол

К суспензии (1R,2S,3R,4R)-1-амино-2,3-(изопропиденил)дигидрокси-4-гидроксиметил циклопентана (2,76 г, 14,7 ммоль) в этаноле (46,5 мл) добавляли триэтиламин (4,28 мл, 30,7 ммоль) и 2-бром-7-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин (3,58 г, 15,4 ммоль; полученный с помощью способа, описанного В. J. Med. Chem. 2010, 53, 1238-1249). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3,5 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в хлороформе, а затем промывали насыщенным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество измельчали в порошок с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением (s.e.)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил} метанола (5,0 г, выход продукта 88%). LCMS: (AA) M+ 383;

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,14 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,28 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Пример 1b. Синтез (рац)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил} метанола



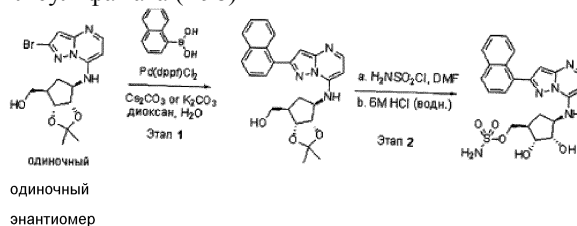
Способ, применимый для синтезирования (s.e.)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил} метанола как отдельного энантиомера, выполняли для образования (рац)-отн-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил} метанола, исходя из (рац)-отн-(1R,2S,3R,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диолгидрохлорида.

Способ А.

Пример 2.

Нижеупомянутая процедура описывает синтез энантимерно чистых соединений, исходя из (s.e.)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил} метанола. Ту же самую процедуру использовали для синтеза рацемических соединений, исходя из (рац)-{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил} метанола.

Пример 2a. Синтез (s.e.)-((1H,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[[2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]амино]циклопентил)метил сульфата (I-98)



Этап 1: (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-[[2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]амино]тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил) метанол

Флакон для микроволнового излучения заполняли {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил} метанолом (1,50 г, 3,91 ммоль), 1-нафталинбороновой кислотой (1,01 г, 5,87 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II), комплексом с дихлорметаном (1:1) (0,160 г, 0,196 ммоль), карбонатом цезия (2,55 г, 7,83 ммоль) и диоксаном/водой (6:1, 25 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 90 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: этилацетат/гексан) с получением (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-[[2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]амино]тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил) метанола (1,5 г, выход продукта 89%). LCMS: (AA) M+1 431.

Этап 2: (s.e.)-((1R,2R,3S,4K)-2,3-дигидрокси-4-{{2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентил)метил сульфамат (I-98)

Во флакон, заполненный (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-{{2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанолом (1,76 г, 4,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7,20 мл), добавляли хлорсульфонамид (1,42 г, 12,3 ммоль; полученный с помощью способа, описанного в J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 15391). По истечении 1 ч реакционную смесь гасили метанолом (5 мл). Добавляли 6,0 М хлористоводородную кислоту в воде (3,41 мл, 20,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентил)метил сульфамата. LCMS: (AA) M+1 470;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48-8,40 (m, 1H), 8,19 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,37 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,24-4,06 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,9-3,89 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H).

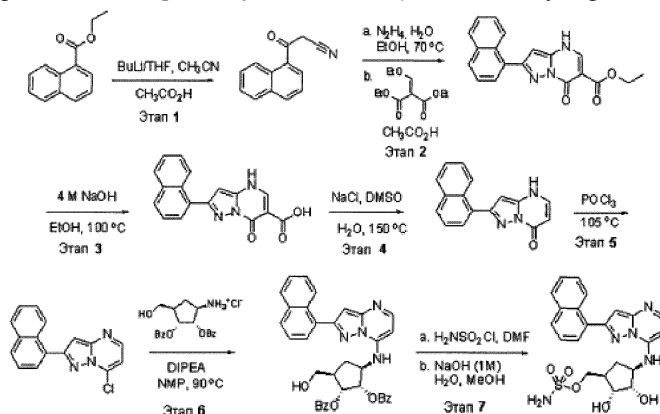
Пример 2b-A. Синтез (рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентил)метил отн-сульфамата (I-2).

Процедуру способа А выполняли без применения (рац)-{{3aR,4R,6R,6aS}-6-{{2-(2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил}метанола вместо (s.e.)-{{3aR,4R,6R,6aS}-6-{{2-(2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил}метанола. LCMS: (AA) M+1 470;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48-8,40 (m, 1H), 8,19 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,37 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,24-4,06 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H).

Способ В [пример 2b-B]

Пример 2b-B. Альтернативный синтез (рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентил)метил отн-сульфамата (I-2).



Этап 1: 1-Нафтоил ацетонитрил

К раствору 2,50 М н-бутиллития в гексане (49,9 мл, 125 ммоль) в тетрагидрофуране (49,9 мл), охлажденном до -78°C , добавляли по каплям ацетонитрил (6,52 мл, 125 ммоль). Полученную в результате мутную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли по каплям этил α -нафтоат (8,87 мл, 49,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, резко охлаждали уксусной кислотой (50 мл) и делили на части между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: 5-15% CH_2Cl_2 /метанол) с получением 1-нафтоилацетонитрила (6,99 г, выход продукта 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,82 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,90 (t, J=8,1 Гц, 2H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,57 (dt, J=15,5, 7,2 Гц, 2H), 4,21 (s, 2H).

Этап 2: Этил 2-(1-нафтил)-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат

1-Нафтоилацетонитрил (161 мг, 0,825 ммоль) и гидразин (0,11 мл, 3,5 ммоль) нагревали в этаноле (1,1 мл) при 70°C в закрытом флаконе в течение 60 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель. Неочищенный материал поглощали в 5 мл этилацетата и промывали водой и соевым раствором. Органический слой концентрировали в вакууме с получением 3-(1-нафтил)-1H-пиразол-5-амина, который растворяли в уксусной кислоте (0,375 мл, 6,60 ммоль). Добавляли диэтилэтоксиметиленмалонат (0,182 мл, 0,907 ммоль) и смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч в закрытом флаконе. Во время реакции образовывался осадок. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и собирали твердое вещество в воронке Бюхнера и промывали чистым для анализа спиртом с получением этил 2-(1-нафтил)-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата (166 мг, выход продукта 60%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,73-8,66 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,02 (dd, J=8,9, 3,4 Гц, 2H), 7,87-7,78 (m,

1H), 7,68-7,52 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 4,25 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Этап 3: 2-(1-Нафтил)-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксильная кислота

Этил 2-(1-нафтил)-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат (163 мг, 0,489 ммоль) перемешивали в 4M NaOH (2,4 мл) и этаноле (1,2 мл) при 100°C в закрытом флаконе в течение 5 ч, во время чего образовывался осадок. Реакционную смесь разбавляли водой и насыщенным раствором хлорида аммония с доведением pH до приблизительно 4. Осадок собирали в воронке Бюхнера с получением 2-(1-нафтил)-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксильной кислоты (145 мг, выход продукта 97%).

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,72-8,64 (m, 1H), 8,03 (dd, J=11,4, 5,4 Гц, 2H), 7,86 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,69-7,52 (m, 3H), 6,80 (s, 1H).

Этап 4: 2-(Нафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он

2-(1-нафтил)-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксильную кислоту (2,00 г, 6,55 ммоль) перемешивали в диметилсульфоксиде (5,06 мл, 71,2 ммоль) в 350 мл закрытом реакционном сосуде. Хлорид натрия (0,545 г, 9,33 ммоль) растворяли в воде (2,26 мл) и добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 3 дней, во время чего добавляли дополнительные 8 мл DMSO вместе с 15 мл дополнительной воды. Полученный в результате осадок собирали в воронке Бюхнера с получением 2-(нафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (1,48 г, 87%). LCMS: (AA) M+1 262.

Этап 5: 7-Хлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин

2-(Нафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (4,0 г, 15 ммоль) нагревали в хлориде фосфора (28 мл) в закрытом флаконе при 105°C и перемешивали в течение 5 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали на лед. Полученное в результате твердое вещество собирали на воронке Бюхнера с получением 7-хлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (4,3 г, выход продукта 100%). LCMS: (AA) M+1 280.

Этап 6: (рац)-(1S,2R,3R,5R)-3-(гидроксиметил)-5-{[2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентан-1,2-диил релди-бензоат

Смесь (рац)-(1R,2S,3R,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диил релди-бензоат гидрохлорида (0,300 г, 0,767 ммоль; полученная как рацемическая смесь с использованием способа, описанного в РСТ публикации заявки № WO 2008/019124), 7-хлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (0,165 г, 0,590 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,360 мл, 2,06 ммоль) в N-метилпирролидине (0,80 мл) нагревали в закрытом реакционном флаконе при 90°C и перемешивали в течение 2 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: 0-60% этилацетат/гексаны) с получением (рац)-(1S,2R,3R,5R)-3-(гидроксиметил)-5-{[2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентан-1,2-диил релди-бензоата (0,086 г, выход продукта 24%). LCMS: (AA) M+1 599;

¹H ЯМР (300 мГц, CDCl₃) δ 8,69-8,57 (m, 1H), 8,29 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 7,97-7,84 (m, 4H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,63-7,32 (m, 10H), 6,82 (s, 1H), 6,34 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,76-5,66 (m, 1H), 5,65-5,57 (m, 1H), 4,41-4,28 (m, 1H), 3,97-3,84 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 1H), 2,75-2,59 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 1H).

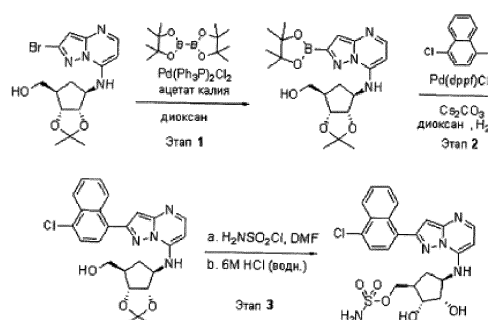
Этап 7: (рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентил)метил отн-сульфамат (I-2)

К раствору (1S,2R,3R,5R)-3-(гидроксиметил)-5-{[2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентан-1,2-диил релди-бензоата (0,243 г, 0,406 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,4 мл), охлажденном до 0°C, добавляли хлорсульфонамид (141 мг, 1,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Добавляли 1,0 M NaOH (2 мл) и метанол (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения гидролиза бензоата. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в метаноле и фильтровали через шприцевой фильтр. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: 0-8% MeOH:CH₂Cl₂) с получением (рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентил)метил отн-сульфамата (59 мг, выход продукта 31%). LCMS: (AA) M+1 470;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,48-8,40 (m, 1H), 8,19 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,37 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,24-4,06 (m, 3H), 4,04 -3,99 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H).

Способ С [пример 3]

Пример 3. Синтез (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(4-хлор-1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамата (I-108).



Этап 1: (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-{[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол.

К раствору (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(4-хлор-1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (500 мг, 1,30 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) добавляли бис(пинаколато)дифтор (663 мг, 2,61 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (102 мг, 1,46 ммоль) и ацетат калия (630 мг, 6,40 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч, во время чего добавляли дополнительный бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (114 мг) в двух порциях. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит с получением (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-{[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (2 г), который применяли без дальнейшей очистки.

Этап 2: (s.e.)-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(4-хлор-1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанол

Флакон для микроволнового излучения заполняли ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-{[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанолом (0,25 г, 0,58 ммоль), 1-хлор-4-йодонафталином (0,38 г, 1,30 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II), в комплексе с дихлорметаном (1:1) (29 мг, 0,036 ммоль), карбонатом цезия (0,70 г, 2,2 ммоль), 1,4-диоксаном (4,0 мл, 50 ммоль) и водой (0,60 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 110°C в течение 30 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали последовательно водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (0-80% этилацетат/гексаны) с получением (s.e.)-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(4-[хлор-1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанола (0,450 г, выход продукта 167%). LCMS: (AA) M+1 465.

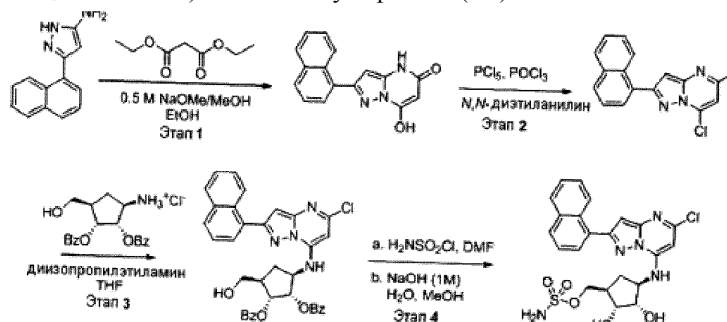
Этап 3: (s.e.)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(4-хлор-1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат (I-108)

Титульное соединение синтезировали из (s.e.)-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(4-хлор-1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанола, исходя из этапа 2 способа А. LCMS: (AA) M+1 504;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,54 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,36 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,21 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,79-7,58 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 6,40 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,26-4,10 (m, 3H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H).

Способ D [пример 4]

Пример 4. Синтез (рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-{[5-хлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил)метилотн-сульфамата (I-9).



Этап 1: 7-гидрокси-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4H)-он

К раствору 3-(1-нафтил)-1H-пиразол-5-амина (654 мг, 3,12 ммоль) и диметилмалоната (0,394 мл, 3,44 ммоль) в безводном этаноле (9,44 мл, 162 ммоль) добавляли 0,5 М метоксида натрия в метаноле (12,5 мл, 6,25 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в атмосфере азота всю ночь. Реакционную смесь охла-

ждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме. Остаток суспендировали в воде и осадок собирали в воронке Бюхнера с получением 2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-диола (534 мг, выход продукта 62%). LCMS: (AA) M+1 278;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,17 (s, 1H), 8,73 (dd, J=8,2, 4,8 Гц, 1H), 7,99-7,88 (m, 2H), 7,72 (dd, J=7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,58-7,49 (m, 4H), 5,83 (s, 1H), 4,14 (s, 1H).

Этап 2: 5,7-дихлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.

Смесь 7-гидрокси-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4H)-она (534 мг, 1,92 ммоль), N,N-диэтиланилина (0,952 мл, 5,98 ммоль), пентахлорида фосфора (205 мг, 0,986 ммоль) и хлорида фосфорила (8,98 мл, 96,3 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед. Осадок собирали в воронке Бюхнера с получением 5,7-дихлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (538 мг, выход продукта 89%). LCMS: (AA) M+1 314;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,68-8,61 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,90 (dd, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (dd, J=8,2, 7,2 Гц, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,32 (s, 1H).

Этап 3: (рац)-(1R,2S,3R,5R)-3-{[5-хлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-5-(гидрокси метил)циклопентан-1,2-диил отн-добензоат

Суспензию (рац)-(1R,2S,3R,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диил релди-бензоат гидрохлорида (150 мг, 0,382 ммоль), 5,7-дихлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 0,318 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,166 мл, 0,955 ммоль) в тетрагидрофуране (1,05 мл) нагревали в закрытом реакционном флаконе при 80°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: 0-80% этилацетат:гексаны) с получением (рац)-(1R,2S,3R,5R)-3-{[5-хлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диил релди-бензоата (118 мг, выход продукта 59%). LCMS: (AA) M+1 633;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,52 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,73 (dd, J=7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,48-7,32 (m, 8H), 6,71 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,66 (t, J=4,8 Гц, 1H), 5,55 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 2,57-2,49 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 1H).

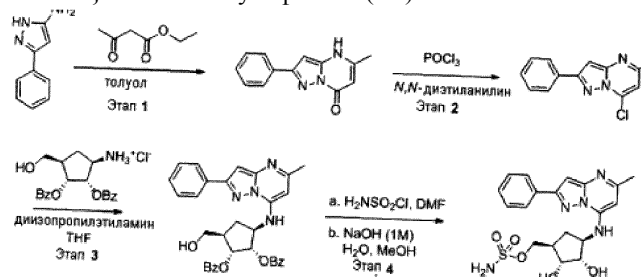
Этап 4: (рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-{[5-хлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-9)

Титульное соединение синтезировали из (рац)-(1R,2S,3R,5R)-3-{[5-хлор-2-(1-нафтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диил отн-добензоата, исходя из этапа 7 способа В (выход продукта 19%). LCMS: (AA) M+1 504;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48-8,42 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,25-4,06 (m, 3H), 4,01 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,3 Гц, 1H), 2,54-2,34 (m, 2H), 1,57 (dt, J=12,6, 9,0 Гц, 1H).

Способ Е [пример 5]

Пример 5. Синтез (рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил)метил отн-сульфамата (I-4).



Этап 1: 5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он

Смесь 5-фенил-1H-пиразол-3-иламина (501 мг, 3,15 ммоль) и сложного этилового эфира 3-оксобутановой кислоты (0,433 мл, 3,39 ммоль) в безводном толуоле (2,9 мл) нагревали при 120°C в закрытом флаконе. После 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали в воронке Бюхнера и промывали гексанами с получением 5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (577 мг, выход продукта 81%). LCMS: (AA) M+1 226;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

Этап 2: 7-хлор-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин

5-Метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (210 мг, 0,932 ммоль) нагревали в хлориде фосфорила (1,74 мл, 18,6 ммоль) в закрытом флаконе при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали на лед. Полученную в результате суспензию экстрагировали дихлорметаном и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью коло-

ночной хроматографии (элюент 0-100% этилацетат:гексаны) с получением 7-хлор-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (123 мг, выход продукта 54%). LCMS: (AA) M+1 244;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,07-8,02 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).

Этап 3: (рац)-(1S,2R,3R,5R)-3-(гидрокси-метил)-5-[(5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентан-1,2-диил релди-бензоат

Титульное соединение синтезировали из 7-хлор-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина, исходя из этапа 3 из способа D, за исключением использования DMF вместо THF. LCMS: (AA) M+1 563;

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,06-7,97 (m, 3H), 7,88 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,46-7,29 (m, 8H), 6,62 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,70-5,58 (m, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,95-1,82 (m, 1H).

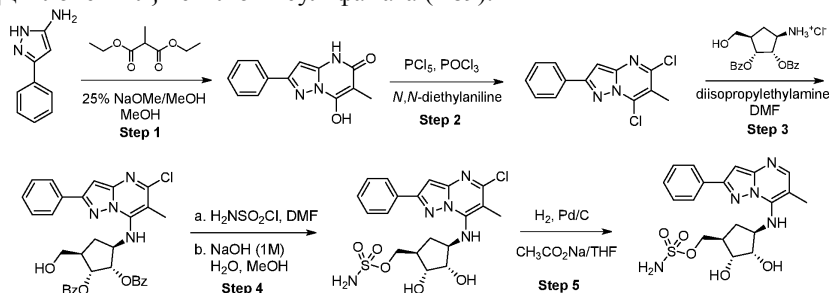
Этап 4: (рац)-{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил}метил отн-сульфамат (I-4)

Титульное соединение синтезировали из (рац)-(1S,2R,3R,5R)-3-(гидрокси-метил)-5-[(5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентан-1,2-диил релди-бензоата, исходя из этапа 7 из способа B (выход продукта 35%). LCMS: (AA) M+1 434;

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,00 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,44 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,37 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 2,58-2,36 (m, 5H), 1,62-1,50 (m, 1H).

Способ F [пример 6]

Пример 6. Синтез (рац)-{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил}метил отн-сульфамата (I-89).



Этап 1: 7-гидрокси-6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4H)-он

К раствору диметил метилмалоната (1,30 мл, 9,80 ммоль) и 5-амино-3-фенилпиразола (1,50 г, 9,42 ммоль) в метаноле (11 мл) добавляли 25% метоксид натрия в метаноле (6,04 мл, 26,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 48 ч. Осадок собирали в воронке Бюхнера и промывали дихлорметаном с получением 7-гидрокси-6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4H)-она (2,87 г, выход продукта 95%). LCMS: (AA) M+1 242;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,39 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 1,75 (s, 3H).

Этап 2: 5,7-дихлор-6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин

Титульное соединение синтезировали из 7-гидрокси-6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4H)-она, исходя из этапа 2 из способа D (выход продукта 61%).

Этап 3: (рац)-(1R,2S,3R,5R)-3-[(5-хлор-6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-5-(гидрокси-метил)циклопентан-1,2-диил релди-бензоат

Титульное соединение синтезировали из 5,7-дихлор-6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина, исходя из этапа 3 из способа D, за исключением использования DMF вместо THF (выход продукта 85%). LCMS: (AA) M+1 597.

Этап 4: (рац)-{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-хлор-6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метил отн-сульфамат

Титульное соединение синтезировали из (рац)-(1R,2S,3R,5R)-3-[(5-хлор-6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-5-(гидрокси-метил)циклопентан-1,2-диил релди-бензоата, исходя из этапа 7 из способа B (выход продукта 74%). LCMS: (AA) M+1 468.

Этап 5: (рац)-{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]циклопентил}метил отн-сульфамат (I-89)

Сосуд для реакций под давлением заполняли (рац)-{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-хлор-6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метил отн-сульфаматом (111 мг, 0,237 ммоль), тетрагидрофураном (1,4 мл) и Pd [10% на углеводе/50%, смачиваемый водой; тип Degussa] 76 мг, 0,036 ммоль]. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (30 фунт/кв. дюйм) в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (рац)-{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(6-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]цик-

лопентил}метил отн-сульфамата (15 мг, выход продукта 13%). LCMS: (FA) M+1 434;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,05-7,98 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,43 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,36 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,20 (t, J=7,8 Гц, 2H), 4,03-3,94 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,54-2,31 (m, 5H), 1,64-1,51 (m, 1H).

Пример 7. Соединения, полученные с помощью способа А

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[2-(1H-индол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентил]метил отн-сульфамат (I-32). Титульное соединение получали с использованием {1-трет-бутил(диметил)силил}-1H-индол-3-ил}бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 459;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,31-8,26 (m, 1H), 8, 10 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,22-7, 14 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,28 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4, 17-4,09 (m, 1H), 4,07 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,00 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(9H-карбазол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамат (I-37). Титульное соединение получали с использованием 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-9H-карбазола на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 509;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,19-8,03 (m, 3H), 7,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,1, 7,1 Гц, 1H), 7,18 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,29 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 4,16-3,97 (m, 3H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[2-(5-метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентил]метил отн-сульфамат (I-38).

Титульное соединение получали с использованием 5-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-тиазола на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 517;

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,17 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,06-7,93 (m, 2H), 7,56-7,41 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,36 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,34-3,95 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,73-2,34 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 1H).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(5-хлор-1H-индол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамат (I-54). Титульное соединение получали с использованием сложного pinaкoлoвoгo эфира 1-бок-5-хлориндол-3-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 493;

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,28 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J=10,6 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,28 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,32-3,94 (m, 5H), 2,62-2,34 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 1H).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(6-хлор-1H-индол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамат (I-55). Титульное соединение получали с использованием сложного pinaкoлoвoгo эфира 1-бок-6-хлориндол-3-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 493;

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,25 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 4,17-3,95 (m, 3H), 2,60-2,36 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 1H).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(9H-карбазол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамат (I-62). Титульное соединение получали с использованием 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-9H-карбазола на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 509;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,14-8,03 (m, 4H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,28 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,15-3,97 (m, 3H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[2-(2-фенил-1,3-оксазол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентил]метил отн-сульфамат (I-67).

Титульное соединение получали с использованием 2-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 487;

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,22-8,09 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,39 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,31-4,19 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 2H), 2,57-2,37 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H).

(s.e.)-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[2-[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентил]метил сульфамат (I-102). Титульное соединение получали с использованием 2-метокси-5-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 534;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,22 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56-7,33 (m, 3H), 7,27 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,29 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,04 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,17-4,00 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,38-2,18 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(добензо[b,d]фуран-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-10). Титульное соединение получали с использованием дибензотиофен-4-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA)

M+1 510;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,40-8,34 (m, 1H), 8,18 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,72 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,58-7,37 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,37 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(добензо[b,d]фуран-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-103). Титульное соединение получали с использованием дибензотиофен-4-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 510;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,40-8,34 (m, 1H), 8,18 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,72 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,58-7,37 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,37 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H).

(rac)-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[2-(1H-индол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]амино}циклопентил]метил отн-сульфамат (I-74). Титульное соединение получали с использованием 5-индолил-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 459;

¹H ЯМР (300 мГц, MeOD) δ 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,93-7,76 (m, 1H), 7,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,61 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,57-6,53 (m, 1H), 4,44-4,18 (m, 3H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 2,54-2,35 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат (I-101).

Титульное соединение получали с использованием трифторметилтио-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензола на этапе 1 вместо 1 нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 520;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,14 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,65-7,54 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,30-3,92 (m, 5H), 2,57-2,34 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 1H).

(rac)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-44).

Титульное соединение получали с использованием трифторметилтио-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензола на этапе 1 вместо 1 нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 520;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,14 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,65-7,54 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,30-3,92 (m, 5H), 2,57-2,34 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-фторнафталин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метилсульфамат (I-100). Титульное соединение получали с использованием 4-фторнафталин-1-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 488;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,60-8,49 (m, 1H), 8,27-8,14 (m, 2H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,42 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,28-4,12 (m, 3H), 4,08-4,03 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 2,62-2,36 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 1H).

(rac)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-((2-(2-метокси-5-(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-65).

Титульное соединение получали с использованием 2-метокси-5-(трифторметил)фенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 518;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,59-8,45 (m, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,91-7,70 (m, 2H), 7,60-7,30 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,29 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,22-4,07 (m, 1H), 4,07-3,89 (m, 5H), 3,81-3,69 (m, 1H), 2,37-2,16 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 1H).

(rac)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-((2-(2-метокси-5-(трифторметокси)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-66).

Титульное соединение получали с использованием 2-метокси-5-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 534;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,22 (d, J=3,0 Гц, 1H), 8,15 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,28 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 4,05-3,89 (m, 6H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H).

(rac)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(бензо[b]тиофен-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-61).

Титульное соединение получали с использованием сложного пинаколового эфира бензотиофен-4-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 476;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,38 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 8,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,87 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,77 -7,69 (m, 1H), 7,58-7,41 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,31 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 4H), 3,81-3,74 (m, 2H), 2,41 -2,18 (m, 2H), 1,61-1,43 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-((2-(5-(трифторметил)тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-60).

Титульное соединение получали с использованием 5-(трифторметил)тиофен-2-илбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 494;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,21-8,13 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,31 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,06-3,89 (m, 3H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(дибензо[b,d]тиофен-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-56).

Титульное соединение получали с использованием дибензо[b,d]тиофен-4-илбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 526;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,51-8,39 (m, 2H), 8,27-8,20 (m, 2H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,67 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,61-7,42 (m, 4H), 7,39-7,27 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,39 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 4,1 1-3,97 (m, 3H), 3,86-3,76 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,68-1,42 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-(дифторметокси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-50).

Титульное соединение получали с использованием 3-(дифторметокси)-бензолбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 486;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,15 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,28 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,12-4,94 (m, 1H), 4,90-4,72 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 4,08-3,89 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 1H), 2,40-2,17 (m, 2H), 1,57-1,40 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-((2-(3-феноксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-51).

Титульное соединение получали с использованием 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-феноксифенил)-1,3,2-диоксаборолана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 512;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,13 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,49 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,13 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,26 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 4,07-3,86 (m, 3H), 3,80-3,69 (m, 1H), 2,40-2,14 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(бензо[b]тиофен-7-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-45).

Титульное соединение получали с использованием 1-бензотиен-7-илбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 476;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,88 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,59-7,46 (m, 4H), 7,26 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,39 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,09 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,85 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 3H), 3,86-3,76 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-((2-(3-(трифторметокси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-40).

Титульное соединение получали с использованием м-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 504;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,20-8,04 (m, 3H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,29 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,08-3,89 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 1H), 2,39-2,17 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-((2-(3-(пиридин-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-36). Титульное соединение получали с использованием (3-пиридин-2-илфенил)бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 497;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,79-8,66 (m, 2H), 8,22-7,87 (m, 6H), 7,80-7,67 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,28 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,20-3,95 (m, 4H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,42-2,19 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-бромфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-28). Титульное соединение получали с использованием 3-бромфенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 498;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,28 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 4,07-3,91 (m, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 2,40-2,17 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-29).

Титульное соединение получали с использованием 2-фтор-5-(трифторметил)фенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 506;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,64-8,58 (m, 1H), 8,20 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,94-7,84 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 6,86 (d, J=4,2 Гц, 1H), 6,35 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,04 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,81 (d, J=5,2 Гц, 1H),

4,17-4,08 (m, 1H), 4,07-3,92 (m, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-30).

Титульное соединение получали с использованием 2-хлор-5-(трифторметил)фенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 522;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,33-8,27 (m, 1H), 8,21 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,34 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,02 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,80 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 3H), 3,80-3,71 (m, 1H), 2,38-2,15 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-((2-(хинолин-8-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-17). Титульное соединение получали с использованием 8-хинолин-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 471;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 9,07-9,01 (m, 1H), 8,66-8,60 (m, 1H), 8,49-8,43 (m, 1H), 8,18 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,10-8,03 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,48 (s, 3H), 6,28 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,04 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,81 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,08-3,91 (m, 3H), 3,83-3,72 (m, 1H), 2,43-2,16 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(1-фторнафталин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-119).

Титульное соединение получали с использованием 2-(1-фтор-2-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 488;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,47-8,41 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 2H), 8,04 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 6,94 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,32 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 3H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-фторнафталин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-118).

Титульное соединение получали с использованием 2-(4-фтор-2-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 488;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,15-8,05 (m, 3H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,29 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,14 (dd, J=9,7, 5,9 Гц, 1H), 4,07-3,93 (m, 3H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,39-2,21 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-фторнафталин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-116).

Титульное соединение получали с использованием 2-(3-фтор-2-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 488;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,80 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,19 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 6,86 (d, J=4,2 Гц, 1H), 6,33 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,05 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 4,10-3,94 (m, 3H), 3,83-3,74 (m, 1H), 2,40-2,22 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-фторнафталин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-113).

Титульное соединение получали с использованием 2-(6-фтор-2-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 488;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,15 (t, J=4,7 Гц, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 8,02 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,27 (t, J=5,7 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,05 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,09-3,94 (m, 3H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-этилбензо[b]тиофен-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-94).

Титульное соединение получали с использованием 5-этил-1-бензотиофен-3-ил)бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 504;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,15 (t, J=5,1 Гц, 1H), 7,97 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,26 (dd, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 6,95 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,29 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 1H), 2,73 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,38-2,19 (m, 3H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,6 Гц, 3H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-этилбензо[b]тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-95).

Титульное соединение получали с использованием (5-этил-1-бензотиофен-2-ил)бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 504;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,33 (dd, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,31 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,05-3,92 (m, 3H), 3,78 (t, J=4,8 Гц, 1H), 2,82 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,41-2,19 (m, 3H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,28 (t, J=7,6 Гц, 3H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(бензофуран-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-49).

Титульное соединение получали с использованием бензофуран-3-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 460;

¹H ЯМР (300 мГц, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,57-8,46 (m, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=9,2, 3,6 Гц, 2H), 7,41 (dd, J=5,9, 3,2 Гц, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,30 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 3H), 3,85-3,73 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-хлорбензофуран-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-92). Титульное соединение получали с использованием 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-бензофурана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 494;

¹H ЯМР (300 мГц, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,31 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,09-3,94 (m, 3H), 3,82-3,75 (m, 1H), 2,39-2,20 (m, 3H), 1,61-1,48 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-91).

Титульное соединение получали с использованием (6-хлор-1-бензотиофен-2-ил)бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 510;

¹H ЯМР (300 мГц, DMSO) δ 8,89 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,58-7,46 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,32 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 4,08-3,95 (m, 3H), 3,77 (s, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(2-пропоксипропан-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-90).

Титульное соединение получали с использованием 4,4,5,5-тетраметил-2-[3-(2-пропоксипропан-2-ил)фенил]-1,3,2-диоксаборолана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 520.

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-87).

Титульное соединение получали с использованием 1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидин-2-она на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 503;

¹H ЯМР (300 мГц, DMSO) δ 8,21-8,08 (m, 2H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,31-6,23 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 5H), 3,81-3,73 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H). (протоны 2-пирролидина в DMSO)

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-хлорбензо[b]тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-88).

Титульное соединение получали с использованием (6-хлор-1-бензотиен-3-ил)бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 510;

¹H ЯМР (300 мГц, DMSO) δ 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,54-7,40 (m, 3H), 6,96 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,31 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,08-3,91 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-(2-этоксипропан-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-84).

Титульное соединение получали с использованием 2-[3-(1-этокси-1-метилэтил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 506;

¹H ЯМР (300 мГц, DMSO) δ 8,14 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,45 (d, J=4,9 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,26 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 3H), 2,39-2,19 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,0 Гц, 3H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(2-метоксипропан-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-82). Титульное соединение получали с использованием 2-[3-(1-метокси-1-метилэтил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 492;

¹H ЯМР (300 мГц, DMSO) δ 8,13 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,29-6,22 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 3H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,38-2,22 (m, 2H), 1,52 (m, 7H).

(рац)-((1R,3S,4R)-4-(2-(5-фторбензо[b]тиофен-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-81).

Титульное соединение получали с использованием (5-фтор-1-бензотиен-3-ил)бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 494;

¹H ЯМР (300 мГц, DMSO) δ 8,71-8,64 (m, 1H), 8,21-8,09 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,34-6,29 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 3H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,39-2,21 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(морфолинофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-78). Титульное соединение получали с использованием 3-(морфолино)фенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA)

M+1 505;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,15-8,09 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,05-3,91 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 5H), 3,23-3,17 (m, 4H), 2,37-2,20 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,5-дигидрокси-4-(2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-77).

Титульное соединение получали с использованием 3-(пиперидино)фенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 503.

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-бензоилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-73).

Титульное соединение получали с использованием сложного пинаколового эфира 3-бензоилфенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 524;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 8,40-8,33 (m, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,81-7,56 (m, 8H), 6,99 (s, 1H), 6,34-6,22 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 3H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-71).

Титульное соединение получали с использованием (5-хлор-1-бензотиен-3-ил)бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA)M+1 510;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,80-8,77 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,34-6,29 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 3H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,38-2,22 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-бензилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-69).

Титульное соединение получали с использованием сложного пинаколового эфира 3-бензилфенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 510.

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{{2-(3,3-диметил-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамат (I-53).

Титульное соединение получали с использованием 1,1-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2-бензофурана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 490;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,16-8,11 (m, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,27-6,23 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 4,07-3,92 (m, 3H), 3,81-3,74 (m, 1H), 2,39-2,21 (m, 2H), 1,48 (s, 6H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(дibenzo[b,d]фуран-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-19). Титульное соединение получали с использованием 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)дibenzo[b,d]фурана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 510;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,85 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,58-7,44 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,30-6,25 (m, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 3H), 3,82-3,76 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(изохинолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-18). Титульное соединение получали с использованием 4-изохинолинбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 471;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,66-8,61 (m, 1H), 8,26-8,21 (m, 2H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,38-6,33 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,39-2,21 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-46).

Титульное соединение получали с использованием 1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидина на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 489.

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(хинолин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-42).

Титульное соединение получали с использованием хинолин-2-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 471;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,54-7,40 (m, 3H), 6,96 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,31 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,08-3,91 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(хинолин-7-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-43).

Титульное соединение получали с использованием хинолин-7-илбороновой кислоты на этапе 1 вме-

сто 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 471;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,96-8,93 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,44-8,35 (m, 2H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,34-6,28 (m, 1H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,40-2,22 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(7-хлорхинолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-39).

Титульное соединение получали с использованием сложного пинаколового эфира 7-хлорхинолин-4-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 505;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 9,07-9,02 (m, 1H), 8,84-8,78 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,92 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,41-6,36 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 3H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,39-2,20 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-34).

Титульное соединение получали с использованием хинолин-6-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 471;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,94-8,90 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57-8,49 (m, 1H), 8,47-8,39 (m, 1H), 8,19-8,09 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,33-6,26 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 3H), 3,81-3,76 (m, 1H), 2,40-2,21 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(5-(трифторметил)хинолин-8-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-33).

Титульное соединение получали с использованием 5-трифторметилхинолин-8-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 539;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 9,22-9,16 (m, 1H), 8,79-8,70 (m, 1H), 8,58 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,26-8,15 (m, 2H), 7,88-7,78 (m, 1H), 7,54 (s, 2H), 6,36-6,28 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,08-3,91 (m, 3H), 3,85-3,73 (m, 1H), 2,39-2,20 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(изохинолин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-27).

Титульное соединение получали с использованием изохинолин-5-илбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 471;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 9,40 (s, 1H), 8,61-8,49 (m, 2H), 8,25-8,15 (m, 3H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,38-6,30 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 3H), 3,75 (s, 1H), 2,40-2,21 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(хинолин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-25).

Титульное соединение получали с использованием 3-хинолинбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (FA) M+1 471;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 9,67 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,21-8,17 (m, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,39-6,27 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,90-4,75 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 3H), 3,85-3,75 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 1,63-1,46 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(бензо[b]тиофен-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-22).

Титульное соединение получали с использованием тианафтен-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. (FA) M+1 476;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,89-8,81 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24-8,13 (m, 1H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,35-6,24 (m, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,09-3,94 (m, 3H), 3,84-3,72 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(нафталин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-16).

Титульное соединение получали с использованием 2-нафталинбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 470;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 8,06-7,93 (m, 3H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,32-6,26 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 4,09-3,96 (m, 3H), 3,83-3,75 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-72).

Титульное соединение получали с использованием 2-метоксифенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 450;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,26-8,21 (m, 1H), 8,13 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,74-7,60 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,24 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(2-феноксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-68).

Титульное соединение получали с использованием (2-феноксифенил)борандиола на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 512;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,39-8,32 (m, 1H), 8,10 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,13-7,03 (m, 2H), 6,96 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,25 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,38-2,18 (m, 2H), 1,55-1,41 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-41).

Титульное соединение получали с использованием 2-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 488;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,12 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,27 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,24 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,82-3,73 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-хлор-2-(трифторметокси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-57).

Титульное соединение получали с использованием 5-хлор-2-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 538;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,39 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,20 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,96-7,83 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,35 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,18-4,70 (m, 2H), 4,21-4,09 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,81-3,70 (m, 1H), 2,39-2,16 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-26).

Титульное соединение получали с использованием 3,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1-бензофурана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 490;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,10 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 2H), 6,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,22 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,19-4,93 (m, 1H), 4,95-4,69 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,19-4,07 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,59-1,43 (m, 1H), 1,36 (s, 6H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-23).

Титульное соединение получали с использованием 3,3-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1-бензофурана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 490;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,13 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,26 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,08-4,96 (m, 1H), 4,85-4,66 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,19-4,07 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,82-3,69 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,34 (s, 6H).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[2-(1H-индол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентил)метил отн-сульфамат (I-24).

Титульное соединение получали с использованием 2-пинаколатборил индола на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 459;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,17-7,08 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,30 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,17-4,99 (m, 1H), 4,99-4,74 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-хлор-2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-20).

Титульное соединение получали с использованием (5-хлор-2-метоксифенил)бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 484;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,35-8,25 (m, 1H), 8,14 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,83-7,72 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,19 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,27 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,09-4,96 (m, 1H), 4,88-4,71 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,81-3,66 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-хлор-2-метилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-21).

Титульное соединение получали с использованием 5-хлор-2-метилфенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+1 468;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84-7,69 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,29 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,86-4,66 (m, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 4,06-3,98

(m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,79-3,63 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,36-2,17 (m, 2H), 1,55-1,39 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(триметилсилил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-35).

Титульное соединение получали с использованием 3-триметилсилилфенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+ 492,3;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,18-8,12 (m, 2H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,68 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,26 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,03 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,81 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,13 (dd, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,06-3,89 (m, 3H), 3,77 (dd, J=10,0, 5,0 Гц, 1H), 2,39-2,17 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 1H), 0,31 (s, 9H).

(рац)-{(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-{3-[(циклопропилметил)сульфанил]фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метил отн-сульфамат (I-76).

Титульное соединение получали с использованием 3-(циклопропилметил)тиофенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+ 506;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,13 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90-7,73 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,32 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,28-4,06 (m, 3H), 4,05-3,90 (m, 2H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,55-2,29 (m, 2H), 1,63-1,44 (m, 1H), 1,13-0,96 (m, 1H), 0,60-0,47 (m, 2H), 0,37-0,18 (m, 2H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[2-(1H-индол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентил)метил отн-сульфамат (I-75).

Титульное соединение получали с использованием 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+ 459;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,15 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,36 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,33 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-фтор-2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-70).

Титульное соединение получали с использованием 4-фтор-2-метоксифенилбороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+ 468;

¹H ЯМР (300 мГц, MeOD) δ 8,27-8,16 (m, 1H), 8,12 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,97-6,86 (m, 2H), 6,84-6,72 (m, 1H), 6,30 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 4,15-3,91 (m, 6H), 2,61-2,33 (m, 2H), 1,69-1,50 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-59).

Титульное соединение получали с использованием 2-(трифторметил)пиридин-4-бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+ 489;

¹H ЯМР (300 мГц, MeOD) δ 8,78 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,62-8,46 (m, 1H), 8,35-8,22 (m, 1H), 8,19 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,40 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,35-3,88 (m, 5H), 2,60-2,35 (m, 2H), 1,73-1,51 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(2-метокси-5-(трифторметилтио)-фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат (I-120).

Титульное соединение получали с использованием {2-метокси-5-(трифторметил)сульфанил}фенил}бороновой кислоты на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+ 550;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,58 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,82-7,61 (m, 1H), 7,29 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,36 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,31-4,11 (m, 3H), 4,10-4,03 (m, 4H), 4,02-3,96 (m, 1H), 2,64-2,34 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(2,4-дихлорнафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-117).

Титульное соединение получали с использованием 2-(2,4-дихлор-1-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на этапе 1 вместо 1-нафталинбороновой кислоты. LCMS: (AA) M+ 538;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,23 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,41 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,23-4,07 (m, 3H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,56-2,31 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 1H).

Пример 8. Соединения, полученные с помощью способа B

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(бифенил-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-3).

Титульное соединение получали с использованием метил бифенил-3-карбоксилата на этапе 1 вместо этил α-нафтоата. LCMS: (AA) M+ 496;

¹H ЯМР (300 мГц, MeOD) δ 8,39-8,30 (m, 1H), 8,13 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,72-7,28 (m, 9H), 6,85 (s, 1H), 6,31 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,27-4,04 (m, 3H), 4,01-3,87 (m, 2H), 2,56-2,30 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-1).

Титульное соединение получали, исходя из 5-амино-3-фенилпиразола и следуя от этапа 2b до этапа 7. LCMS: (AA) M+ 420;

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,12 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,49-7,36 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,31 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,28-3,91 (m, 5H), 2,59-2,33 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-(трет-бутил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-15).

Титульное соединение получали с использованием сложного этилового эфира 3-трет-бутилбензойной кислоты на этапе 1 вместо этил α-нафтоата. LCMS: (FA) M+1 476;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,13 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,26 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,08-3,88 (m, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 2,39-2,18 (m, 3H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-((2-(3-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-5).

Титульное соединение получали с использованием этил 3-хлорбензоата на этапе 1 вместо этил α-нафтоата. LCMS: (FA) M+1 454.

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-((2-(3-(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-7).

Титульное соединение получали с использованием 3-(трифторметил)бензойной кислоты на этапе 1 вместо этил α-нафтоата. LCMS: M+1 488;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,40 (s, 1H), 8,32-8,24 (m, 1H), 8,19-8,11 (m, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,35 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 2,58-2,35 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 1H).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{{2-(2,4-дихлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамат (I-13).

Титульное соединение получали, исходя из 5-(2,4-дихлор-фенил)-2H-пиразол-3-иламин гидрохлорида и следуя от этапа 2b до этапа 7. LCMS: (AA) M+1 488;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,37 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 1H).

Пример 9. Соединения, полученные с помощью способа С

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(2-изопропоксинафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат (I-109).

Титульное соединение получали с использованием 1-бром-2-изопропоксинафталин-1-бром-2-нафтил изопропила на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 528;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,20 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,45 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,37 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,23-4,06 (m, 3H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 2,58-2,46 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,1 Гц, 6H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(добензо[b,d]фуран-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-93).

Титульное соединение получали с использованием 3-бромдобензо[b,d]фурана на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 510;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,29 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,25 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,73 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,37 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-{{2-(5-трет-бутил-2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-63).

Титульное соединение получали с использованием 4-трет-бутил-2-йод-1-метоксибензола на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 506;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO+D2O) δ 8,12 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,24 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,31 (s, 9H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(9-оксо-9H-флуорен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-85).

Титульное соединение получали с использованием 2-бромфлуорен-9-она на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 522;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,42-8,36 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 8,15 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,58-7,44 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,29 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,16-4,97 (m, 1H), 4,94-4,70 (m, 1H), 4,20-4,08 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 3H), 3,85-3,71 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(3-циклопентенилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-47). Титульное соединение получали с использованием 1-бром-3-циклопент-1-ен-1-илбензола на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 486;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,21-8,09 (m, 2H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,74-7,64 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,47-6,36 (m, 1H), 6,30-6,22 (m, 1H), 5,14-4,97 (m, 1H), 4,91-4,73 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,08-3,89 (m, 3H), 3,83-3,72 (m, 1H), 2,76 (d, m, 2H), 2,39-2,18 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,61-1,41 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил огн-сульфамат (I-58).

Титульное соединение получали с использованием 1-йод-3-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)бензола на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 530;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,18-8,12 (m, 2H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,28 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,13-4,94 (m, 1H), 4,93-4,70 (m, 1H), 4,20-4,08 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,82-3,66 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,54-1,41 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(2-(дифторметокси)нафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-110).

Титульное соединение получали с использованием 1-бром-2-(дифторметокси)нафталина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 536;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,23 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,06 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,01-7,89 (m, 1H), 7,83-7,71 (m, 1H), 7,59-7,40 (m, 3H), 6,83 (t, J=74,5 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,42 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,24-4,08 (m, 3H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(4-метилнафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат (I-115).

Титульное соединение получали с использованием 1-бром-4-метилнафталина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 484;

¹H ЯМР (300 мГц, MeOD) δ 8,50-8,40 (m, 1H), 8,20 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,15-8,03 (m, 1H), 7,67 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,62-7,48 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,29-4,08 (m, 3H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,61-2,32 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(2-метилнафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат (I-114).

Титульное соединение получали с использованием 1-бром-2-метилнафталина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 484;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,19 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,93-7,79 (m, 2H), 7,52-7,36 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,36 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,22-4,03 (m, 3H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 2,54-2,28 (m, 5H), 1,54 -1,33 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-(дифторметокси)нафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-112).

Титульное соединение получали с использованием 1-(дифторметокси)-4-йоднафталина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 536;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,56-8,47 (m, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 8,20 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,69-7,56 (m, 2H), 7,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,09 (t, J=73,8 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,38 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,26-4,08 (m, 3H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,58-2,35 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-(дифформетил)нафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-111).

Титульное соединение получали с использованием 1-бром-6-(дифформетил)нафталина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 520;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,64 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,21 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 8,06 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,73-7,63 (m, 2H), 6,94 (t, J=56,1 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,40 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,29-4,07 (m, 3H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,60-2,46 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(2-метоксинафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат (I-104).

Титульное соединение получали с использованием 1-бром-2-метоксинафталина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 500;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,20 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,00 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,91-7,77 (m, 1H), 7,72-7,56 (m, 1H), 7,50 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,40-7,23 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,40-6,28 (m, 1H), 4,28-4,05 (m, 3H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,59-2,45 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,57-1,41 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-(диметиламино)нафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-107).

Титульное соединение получали с использованием 1-бром-4-(диметиламино)нафталина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 513;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,50-8,39 (m, 1H), 8,36-8,26 (m, 1H), 8,19 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,58-7,41 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,28-4,08 (m, 3H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 1H), 1,62-1,47 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(4-метоксинафталин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-

иламино)циклопентил)метил сульфамат (I-106).

Титульное соединение получали с использованием 1-йод-4-метокси-нафталина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 500;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,49-8,39 (m, 1H), 8,35-8,26 (m, 1H), 8, 17 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,58-7,43 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,35 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,26-4,08 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 1H).

(s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-фторнафталин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил сульфамат (I-105).

Титульное соединение получали с использованием 1-бром-5-фторнафталина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 488;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,24-8,16 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,40 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,27-4,08 (m, 3H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 1H).

(рац)-метил отн-5-[7-((1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойлокси)-метил]циклопентил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]-2-нафтоат (I-96).

Титульное соединение получали с использованием метил 5-бром-2-нафтоата на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+1 528;

¹H ЯМР (300 мГц, DMSO+D2O) δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,30-8,16 (m, 2H), 8,08-7,93 (m, 2H), 7,77-7,64 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,34 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,16-3,87 (m, 7H), 3,77-3,69 (m, 1H), 2,42-2,14 (m, 2H), 1,56-1,41 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(5-фторнафталин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-97). Титульное соединение получали с использованием 1-бром-5-фторнафталина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+ 488;

¹H ЯМР (300 мГц, DMSO) δ 8,32 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,27-8,11 (m, 2H), 7,93 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,78-7,66 (m, 1H), 7,63-7,51 (m, 1H), 7,48-7,34 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,34 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 4,07-3,92 (m, 3H), 3,81-3,67 (m, 1H), 2,44-2,13 (m, 2H), 1,61-1,14 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(4-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-80).

Титульное соединение получали с использованием 4-бромфенил-трифторметил-сульфида на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+ 520;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,25-8,10 (m, 3H), 7,77 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,35 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 4,17-4,08 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 2,59-2,35 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(2-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-79).

Титульное соединение получали с использованием 2-бромфенилтрифторметилсульфида на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+ 520;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,21 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,45 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,27-4,12 (m, 3H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 2,57-2,33 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил отн-сульфамат (I-64).

Титульное соединение получали с использованием 2-бром-6-(трифторметил)пиридина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+ 489;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 7,79 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,38 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,32-4,18 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(6-трет-бутилпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-52).

Титульное соединение получали с использованием 2-бром-6-трет-бутилпиридина на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (AA) M+ 477;

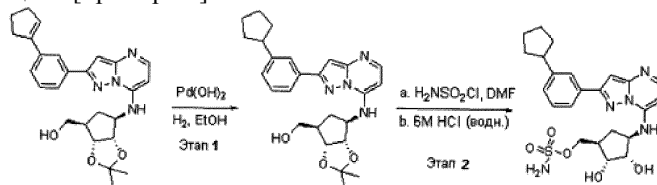
¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,15 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,10-7,95 (m, 1H), 7,85-7,71 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,34 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 4,17-4,08 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 2H), 2,61-2,33 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(бензофуран-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-86).

Титульное соединение получали с использованием 2-йод-1-бензофурана на этапе 2 вместо 1-хлор-4-йод-нафталина. LCMS: (FA) M+1 460,2;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,19 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,32 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,07-3,89 (m, 3H), 3,78 (s, 1H), 2,40-2,13 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 1H).

Способ С с модификацией [пример 10]



Пример 10. Синтез (рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-циклопентилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамата (I-48).

Этап 1: (рац)-отн-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-циклопентилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d[1,3]диоксол-4-ил]метанол

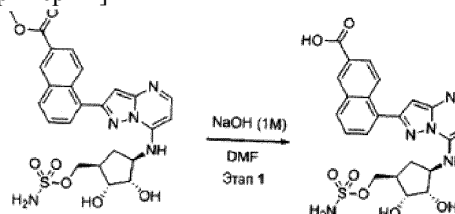
(рац)-отн-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-({[2-[3-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанол (0,039 г, 0,087 ммоль) перемешивали в этаноле (2,3 мл, 39 ммоль). Добавляли гидроксид палладия (4,0 мг, 0,020 ммоль) и реакционную смесь перемешивали под бутылком с водородом на протяжении ночи.

Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этанолом и концентрировали в вакууме с получением (рац)-отн-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-циклопентилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанола (39 мг, выход продукта 100%). Используемый в следующем этапе без дальнейшей очистки.

Этап 2: (рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-циклопентилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамат (I-48)

Титульное соединение синтезировали из (рац)-отн-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-циклопентилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанола, следуя этапу 2 способа А (выход продукта 44%). LCMS: (AA) M+1 488; ¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,13 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,72-7,59 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,25 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,09-4,97 (m, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 1H).

Способ С с модификацией [пример 11]

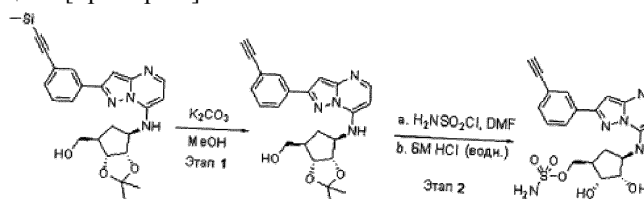


Пример 11. Синтез (рац)-отн-5-[7-({(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойлокси)метил]циклопентил}амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-2-нафтойной кислоты (I-99).

К раствору (рац)-метил отн-5-[7-({(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойлокси)метил]циклопентил}амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-2-нафтоата (0,048 г, 0,091 ммоль) в DMF (2,0 мл, 26 ммоль) добавляли 1,0 М NaOH (1,0 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, а затем концентрировали в вакууме как азеотропную смесь с толуолом. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (рац)-отн-5-[7-({(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(сульфамойлокси)метил]циклопентил}амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-2-нафтойной кислоты (4,0 мг, выход продукта 8,5%). LCMS: (AA) M+1 514;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,71-8,63 (m, 1H), 8,55 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,25-8,16 (m, 2H), 8,09-7,98 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 1H), 7,55-7,25 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,33 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,2-4,6 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 3H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,40-2,15 (m, 2H), 1,56-1,36 (m, 1H).

Способ С с модификацией [пример 12]



Пример 12. Синтез (рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-этинилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамата (I-83).

Этап 1: (рац)-отн-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-этинилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-

2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанол

(рац)-отн-{(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-[(2-{3-[(триметилсилил)этинил]фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанол (0,067 г, 0,00014 моль; синтезированный, следуя этапу 1 в способе А за исключением использования 4,5,5-тетраметил-[1,3,2] диоксаборолан-2-ил)фенилэтинил-триметилсилана вместо 1-нафталинбороновой кислоты) растворяли в метаноле (0,03 мл, 0,0007 моль). Добавляли карбонат калия (21 мг, 0,00015 моль) и раствор перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором хлорид аммония и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-15% MeOH/CH₂Cl₂) с получением (рац)-отн-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-этинилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,2-диметил-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанола (0,046 г, выход продукта 81%). LCMS: (AA) M+ 405;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,25-8,05 (m, 4H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,25 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,25-5,17 (m, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,16-3,99 (m, 1H), 3,65-3,44 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,87-1,72 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Этап 2: (рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(3-этинилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамат (I-83)

Титульное соединение синтезировали из (рац)-отн-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-{[2-(3-этинилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанола, следуя этапу 2 способа А. LCMS: (AA) M+ 444;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,22-8,16 (m, 1H), 8,13 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,55-7,34 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,32 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,60-2,29 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 1H).

Пример 13. Соединения, полученные с помощью способа D

(рац)-{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-хлор-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метил отн-сульфамат (I-6).

Титульное соединение получали с использованием 5-амино-3-фенилпиразола на этапе 1 вместо 3-(1-нафтил)-1H-пиразол-5-амина. LCMS: (AA) M+1 454;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,03 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7,39 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 4,13-3,94 (m, 3H), 2,55-2,36 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 1H).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-хлор-2-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамат (I-14). Титульное соединение получали с использованием 5-амино-3-(4-метоксифенил)пиразола на этапе 1 вместо 3-(1-нафтил)-1H-пиразол-5-амина. LCMS: (AA) M+1 484;

¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,94 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,00 (dd, J=9,3, 2,4 Гц, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,29-4,16 (m, 2H), 4,12-3,93 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,57-2,33 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(2-(4-бромфенил)-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-8).

Титульное соединение получали с использованием 5-(4-бромфенил)-2H-пиразол-3-иламина на этапе 1 вместо 3-(1-нафтил)-1H-пиразол-5-амина. LCMS: (AA) M+1 532;

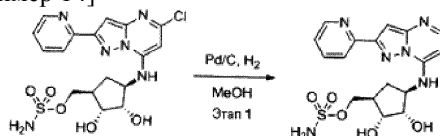
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,04 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,16-3,88 (m, 4H), 3,79-3,68 (m, 1H), 2,33-2,17 (m, 2H), 1,61-1,37 (m, 1H).

(рац)-((1R,2R,3S,4R)-4-(5-хлор-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-2,3-дигидроксициклопентил)метил отн-сульфамат (I-11).

Титульное соединение получали с использованием 5-пиридин-2-ил-2H-пиразол-3-иламина на этапе 1 вместо 3-(1-нафтил)-1H-пиразол-5-амина. LCMS: (AA) M+1 455;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,23 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,01-7,85 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 4,14-3,93 (m, 3H), 2,60-2,35 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H).

Способ D с модификацией [пример 14]



Пример 14. (рац)-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино}циклопентил]метил отн-сульфамат (I-12).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-хлор-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-2,3-дигидроксициклопентил]метил отн-сульфамат (5,0 мг, 0,011 ммоль; синтезированный, следуя этапам 1-4 способа D, исходя из 5-пиридин-2-ил-2H-пиразол-3-иламина) растворяли в метаноле (1,00 мл, 0,0247 моль). Добавляли палладий на угле (10%, 29,2 мг, 0,00275 ммоль) и суспензию очищали газообразным водородом и перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре под бутылем с водородом (1 атм). Реакционную смесь очищали азотом, фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (рац)-[(1R,2R,3S,4R)-

2,3-дигидрокси-4-{{2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентил}метил отн-сульфамата (1,0 мг, выход продукта 22%). LCMS: (AA) M+1 421;

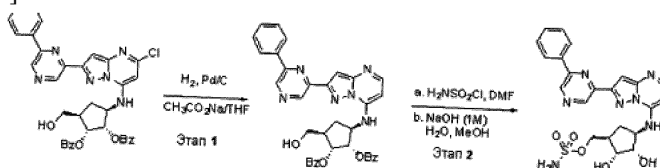
¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,72-8,61 (m, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,18 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,99-7,88 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,41-6,32 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 4, 16-3,92 (m, 3H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H).

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{2-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил}амино}циклопентил}метил отн-сульфамат (I-31).

Титульное соединение получали, следуя способу D с модификацией, исходя из (рац)-[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-хлор-2-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метил отн-сульфамата (синтезированного, следуя этапам 1-4 способа D, исходя из 3-(4-фенилтиазол-2-ил)-1H-пиразол-5-амина). LCMS: (AA) M+1 503;

¹H ЯМР (400 мГц, MeOD) δ 8,20 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,37 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,42 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,30-4,10 (m, 3H), 4,06 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,99 (t, J=5,3 Гц, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H).

Способ G [пример 15]



Пример 15. Синтез (рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{2-(6-фенилпиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентил}метил отн-сульфамата (I-121).

Этап 1. (рац)-(1S,2R,3R,5R)3-(гидроксиметил)-5-{{2-(6-фенилпиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентан-1,2-диил дибензоат.

Титульное соединение получали, исходя из (рац)-(1R,2S,3R,5R)-3-{{5-хлор-2-(6-фенилпиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диил дибензоата (полученного из 3-(6-фенилпиразин-2-ил)-1H-пиразол-5-амина, следуя этапам 1-3 способа D), следуя этапу 5 способа F.

Этап 2. (рац)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{2-(6-фенилпиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентил}метил сульфамат (I-121).

Титульное соединение получали из (рац)-(1S,2R,3R,5R)3-(гидроксиметил)-5-{{2-(6-фенилпиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентан-1,2-диил дибензоата, следуя этапу 7 способа B. LCMS: (AA) M+1 498;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,32-8,27 (m, 2H), 8,22 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 6,37 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,08-3,95 (m, 3H), 3,84-3,74 (m, 1H), 2,42-2,19 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H).

Также полученный с помощью способа G:

(рац)-[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{2-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентил}метил отн-сульфамат (I-122).

Титульное соединение получали с использованием (рац)-(1S,2R,3R,5R)-3-(гидроксиметил)-5-{{2-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}циклопентан-1,2-диил дибензоата на этапе 1 вместо (рац)-(1R,2R,3S,5R)-3-{{5-хлор-2-(6-фенилпиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диил дибензоата. LCMS: (AA) M+1 500;

¹H ЯМР (400 мГц, DMSO) δ 8,23 (s, 2H), 8,15 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,45 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,27 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,41-2,19 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H).

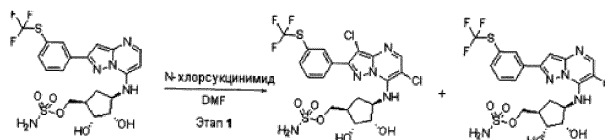
Пример 16. Синтез (рац)-{(1R,2R,3S,4R)-4-{{2-[3-[2-хлор-1-(гидроксиметил)-1-метилэтил]фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метил отн-сульфамата (I-123).

Этап 1.

Титульное соединение получали из (рац)-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-{{2-[3-(3-метилоксетан-3-ил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метанола, следуя этапу 2 в способе A и добавляя 5 экв. пиридиния п-толуолсульфоната после добавления хлористоводородной кислоты. LCMS: (AA) M+1 526.

Пример 17.

Синтез (s.e.)-{(1R,2R,3S,4R)-4-[(3,6-дихлор-2-{{3-[(трифторметил)сульфанил]фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино)-2,3-дигидроксициклопентил}метил сульфамата (I-124) и (s.e.)-{(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-хлор-2-{{3-[(трифторметил)сульфанил]фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино)-2,3-дигидроксициклопентил}метил сульфамата (I-125).



Этап 1.

К флакону, содержащему (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-((2-{3-((трифторметил)сульфанил)фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)циклопентил)метил сульфамат (0,82 г, 0,0015 моль) и охлажденному до 0°C, добавляли N-хлорсукцинимид (126 мг, 0,000943 моль) в качестве раствора в 12 мл N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи с нагреванием до комнатной температуры. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал сначала очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: метанол/метиленхлорид), а затем очищали с помощью ВЭЖХ с получением как дихлор (LCMS: (FA) M+1 588), так и моноклор (LCMS: (FA) M+1 554) титульных соединений.

Пример 18. (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат (I-101).

Титульное соединение получали, следуя примеру 2а с любой из следующих модификаций к этапу 2: (I) После добавления 6 М хлористоводородной кислоты в воду и перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь делали основной посредством добавления 1,0 М раствора гидроксида натрия. Растворитель удаляли в вакууме и метанол добавляли к неочищенному остатку. Полученную в результате суспензию фильтровали через шприцевой фильтр для удаления неорганических солей, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью либо ВЭЖХ, либо колоночной хроматографии (элюент: метиленхлорид/метанол). (II) После добавления 6 М хлористоводородной кислоты в воду и перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь делали основной посредством добавления 1,0 М раствора гидроксида натрия. Растворитель удаляли в вакууме и метанол добавляли к неочищенному остатку. Полученную в результате суспензию фильтровали через шприцевой фильтр для удаления неорганических солей, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью либо ВЭЖХ, либо колоночной хроматографии (элюент: метиленхлорид/метанол). (III) Воду:тетрагидрофуран (2,6:1) использовали в качестве растворителя вместо N,N-диметилформамида. 12 М хлористоводородную кислоту в воде использовали вместо 6 М хлористоводородной кислоты в воде. По окончании добавляли твердый бикарбонат натрия для нейтрализации реакционной смеси. Смесь разбавляли водой и концентрировали в вакууме для удаления THF, во время чего образовывался осадок. Смесь перемешивали в течение 30 мин и осадок собирали с помощью фильтрации над вакуумом и высушивали в вакууме. Данные ЯМР и LCMS соответствовали данным, раньше описанным для I-101.

Пример 19. Форма 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата

Этап 1:

Синтез трет-бутил-[(3aR,4R,6aS)-2,2-диметил-6-[(2-{3-(трифторметилтио)фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метокси)сульфонил]карбамата

{(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-[(2-{3-(трифторметилтио)фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил}метанол (3,4 г) разбавляли в 2-метилтетрагидрофуране (32,0 мл) и к этому раствору добавляли пиридиния п-толуолсульфонат (3,34 г). Это способствовало образованию осадка и к этому белому шламу добавляли (4-аза-1-азониабикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)азанид-1,4-диазиабикло[2.2.2]октан (1:1) гидрохлорид (8,19 г), (полученный согласно Armitage, I. et al. публикация патентного документа США 2009/0036678 и Armitage, I. et al. Org. Lett., 2012, 14(10), 2626-2629). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока ВЭЖХ не показал <1% оставшегося исходного материала (приблизительно 300 мин). К реакционной смеси добавляли этилацетат (30 мл) и воду (30 мл). После перемешивания в течение 10 мин фазы разделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органические слои объединяли и промывали 10% солевым раствором (30 мл) и слои разделяли. Затем органический слой концентрировали до сухого состояния с получением грязно-белого твердого вещества. Твердые вещества обратно отправляли в реактор с ацетонитрилом (35 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Твердые вещества отделяли с помощью фильтрации и высушивали в вакуумной печи при полном вакууме на протяжении ночи (40°C, 16 ч) с получением трет-бутил-[(3aR,4R,6aS)-2,2-диметил-6-[(2-{3-(трифторметилтио)фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метокси)сульфонил]карбамата (3,87 г, 88%). (LCMS: (FA2) M+1 660).

Этап 2:

Форма 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата

К раствору трет-бутил-[(3aR,4R,6aS)-2,2-диметил-6-[(2-{3-(трифторметилтио)фенил}пир

золо[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]тетрагидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил}метокси)сульфонил]карбамата (4,0 г) в ацетонитриле (20,0 мл) при 0°С добавляли фосфорную кислоту (20,0 мл), поддерживая температуру ниже 10°С. Эту смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 ч. В это время анализ ВЭЖХ показал, что осталось <1% исходного материала или промежуточных продуктов реакции. К реакционной смеси добавляли этилацетат (20 мл) и воду (20 мл). После того, как это добавление было завершено, добавляли насыщенный Na₂CO₃ (80,0 мл) до тех пор, пока рН не находился в пределах 6-7. После перемешивания в течение 10 мин фазы разделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органические слои объединяли и высушивали над Na₂SO₄. Затем органический слой концентрировали до 4 объемов этилацетата. Раствор начал осаждаться в течение 5 мин. Эту смесь перемешивали в течение 16 ч. Полученные в результате белые твердые вещества собирали с использованием фильтра 5 мин спустя. Твердое вещество высушивали в вакуумной печи при полном вакууме на протяжении ночи (35°С, 16 ч). В результате получали форму 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата. (2,85 г, 84%). Данные XRPD иллюстрированы на фиг. 1; данные DSC иллюстрированы на фиг. 2; данные TGA иллюстрированы на фиг. 3; данные Рамана иллюстрированы на фиг. 4, 5А, 6А и 7А.

Форму 1 также можно получить следующим образом:

К раствору трет-бутил-[(3аR,4R,6аS)-2,2-диметил-6-[(2-{3-(трифторметилтио)фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]тетрагидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил}метокси)сульфонил]карбамата (2,4 г) в ацетонитриле (12,0 мл) при 0°С добавляли фосфорную кислоту (12,0 мл), поддерживая температуру ниже 10°С. Эту смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 ч. В это время анализ ВЭЖХ показал, что осталось <1% исходного материала или промежуточных продуктов реакции. К реакционной смеси добавляли этилацетат (12 мл) и воду (12 мл). После того, как это добавление было завершено, добавляли насыщенный Na₂CO₃ (48,0 мл) до тех пор, пока рН не находился в пределах 6-7. После перемешивания в течение 10 мин фазы разделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (20 мл). Затем объединенные органические слои промывали водой (24 мл). Затем к органическому слою добавляли ацетонитрил (24 мл), а потом концентрировали его до-10 объемов. Затем к органическому слою добавляли ацетонитрил (24 мл) и концентрировали его до-10 объемов. Затем к органическому слою добавляли ацетонитрил (24 мл) и концентрировали его до -5 объемов ацетонитрила. Форма 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата (полученного на этапе 2 выше). Раствор начал осаждаться в течение 5 мин. Эту смесь перемешивали в течение 16 ч. Полученные в результате белые твердые вещества собирали с использованием фильтра в течение 5 минут. Твердое вещество высушивали в вакуумной печи при полном вакууме на протяжении ночи (35°С, 16 ч). В результате получали форму 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата (1,35 г, 71%). Аналитические данные сопоставимы с формой 1.

Форму 1 также можно получить следующим образом:

К форме 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата (5,0 г) добавляли ацетонитрил (32 мл) и воду (8 мл). Эту смесь нагревали до 50°С, в результате чего все твердые вещества были в растворе. К этому раствору добавляли воду (40 мл), поддерживая температуру раствора при 50°С. Затем раствор затравливали формой 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата (полученного на этапе 2 выше). Затравку не растворяли, а затем смесь охлаждали в течение 12 ч до 22°С. Полученные в результате белые твердые вещества собирали с использованием фильтра в течение 5 мин. Твердое вещество высушивали в вакуумной печи при полном вакууме на протяжении ночи (35°С, 16 ч) с выходом продукта формы 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата (4,25 г, 85%). Аналитические данные сопоставимы с формой 1.

Пример 20. Форма 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата

К раствору трет-бутил-[(3аR,4R,6аS)-2,2-диметил-6-[(2-{3-(трифторметилтио)фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]тетрагидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил}метокси)сульфонил]карбамата (5,0 г) в ацетонитриле (25,0 мл) при 0°С добавляли фосфорную кислоту (25,0 мл), поддерживая температуру ниже 10°С. Эту смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 ч. В это время анализ ВЭЖХ показал, что осталось <1% исходного материала или промежуточных продуктов реакции. К реакционной смеси добавляли этилацетат (25 мл) и воду (25 мл). После того, как это добавление было завершено, добавляли насыщенный Na₂CO₃ (100,0 мл) до тех пор, пока рН не находился в пределах 6-7. После перемешивания в течение 10 мин фазы разделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (25 мл). Затем объединенные органические слои промывали 10% соевым раствором (50 мл). Органические слои высушивали над Na₂SO₄. Затем органический слой кон-

центрировали до 4 объемов этилацетата. Раствор начал осаждаться в течение 5 мин. Эту смесь перемешивали в течение 16 ч. Полученные в результате белые твердые вещества собирали с использованием фильтра в течение 5 мин. Твердое вещество высушивали в вакуумной печи при полном вакууме на протяжении ночи (35°C, 16 ч). В результате получали форму 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата (3,04 г, 77%). Данные XRPD иллюстрированы на фиг. 8; данные DSC иллюстрированы на фиг. 9; данные TGA иллюстрированы на фиг. 10; данные Рамана иллюстрированы на фиг. 11, 5В, 6В и 7В.

Форму 2 также можно получить следующим образом:

Форму 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата (1,5 г) растворяли в 90:10/MeCM:вода (25,0 мл) при 50°C. Раствор быстро охлаждали до 5°C. К раствору добавляли воду (20 мл), при этом поддерживая температуру. Затем реакционную смесь затравливали формой 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата (полученного, как описано выше). Раствор перемешивали в течение 2 ч при 5°C и позволяли раствору оставаться мутным. Затем добавляли дополнительную воду (11,25 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем шлам фильтровали и высушивали в течение 48 ч. В результате получали форму 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата (1,21 г, 95%). Аналитические данные сопоставимы с формой 2.

Пример 21. Сопоставительные исследования суспендирования

Приблизительно 10 мг смеси 1:1 формы 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата и формы 2 моногидратированного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата помещали во флакон и 100 мкл растворителей, перечисленных в табл. 5 ниже (которые заранее были насыщены в форме 1), добавляли во флакон. Флаконы встряхивали при температуре, показанной ниже, в течение 60 ч. Другие твердые вещества, оставшиеся на данный момент, отделяли с помощью центрифугирования и анализировали с помощью XRPD.

Таблица 5. Заключение сопоставительных исследований суспендирования

Температура (°C)	Композиция		Форма,
	%	% Вода	
			представленная
5	90	10	Форма 2
5	80	20	Форма 2
5	70	30	Форма 2
окружающая	90	10	Смесь
окружающая	80	20	Смесь
окружающая	70	30	Смесь
50	90	10	Форма 1
50	80	20	Форма 1
50	70	30	Форма 1

Во всех исследованных системах растворителей форму 2 отделяли при 5°C и форму 1 отделяли при 50°C, демонстрируя, что отделением желаемой формы можно управлять с помощью температуры.

Пример 22. Получение раствора (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата для парентерального введения

Композиция состава (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата для инъекций (внутривенная или подкожная) показана в табл. 6

Таблица 6. Количественный состав композиции стерильного раствора для парентерального введения

Компонент	Функция	Количество (мг/мл)
Безводная лимонная кислота, USP	вспомогательное вещество	9,61
Сульфобутиловые эфиры β -циклодекстрина, натриевые соли (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc)	вспомогательное вещество	50
Форма 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата		2
Гидроксид натрия	регулятор pH	достаточное количество до pH 3,3 \pm 0,5
Вода для инъекций	растворитель	достаточное количество до 1 мл

Партию стерильного раствора (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата для парентерального введения получали выполняя следующие этапы:

- 1) Вычисляли нужное количество вспомогательных веществ и растворителя на партию с использованием количественного состава композиции, показанного в табл. 3.
- 2) Добавляли вычисленное количество безводной лимонной кислоты к 75% вычисленного количества стерильной воды для инъекций и перемешивали до полного растворения лимонной кислоты.
- 3) Добавляли вычисленное количество Captisol® к раствору и перемешивали до полного растворения Captisol®.
- 4) Добавляли вычисленное количество формы 1 безводного (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата к раствору и перемешивали до полного растворения.
- 5) Регулировали pH раствора к целевому 3,3 \pm 0,5 с использованием раствора гидроксида натрия.
- 6) Регулировали объем раствора к целевой концентрации 2,0 мг/мл (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата с использованием стерильной воды для инъекций.
- 7) Фильтровали основную массу раствора соединений с использованием 0,45 мкМ осветительного фильтра, а затем 0,2 мкМ стерилизующего фильтра для предварительной фильтрации и стерилизации, соответственно.
- 8) В стерильных условиях заполняли стерильные и апирогенные флаконы стерильным раствором.
- 9) Запечатывали заполненные флаконы с использованием стерильных резиновых пробок и наносили дополнительное укупорочное средство, предупреждающее незаконное вскрытие тары, с использованием стерильных алюминиевых кромок с полипропиленовыми крышками.

Биологические анализы

Анализ HTRF убиквитин-активирующего фермента (UAE)

Ферментная реакционная смесь UAE составила 50 мкл и содержала 50 ммоль HEPES (pH 7,5), 0,05% BSA, 2,5 mM MgCl₂, 0,1 мкМ АТФ, 8 нМ GST-Ubc-2, 35 нМ помеченного убиквитина, 1 нМ рекомбинантного UAE человека или UAE мышей. Соединения для этого анализа hUAE IC₅₀ тестировали при 10 точечном 3-кратном разбавлении. Верхняя точка концентрации для этого анализа составляла 1 мкМ. Каждое соединение по порядку располагали в двух повторностях на одной и той же тарелке. Ферментную реакционную смесь инкубировали в течение 90 мин при комнатной температуре (24°C) в 384-луночном планшете до окончания с стоп-реагентом (0,1 M HEPES/0,05% Tween 20, 20 ммоль EDTA, 410 mM KF, 0,5 нМ Eu Cryptate anti-FLAG M2-K антитело (цис-био International), 8 мкг/мл Anti-GST XL-APC (Prozyme)). После инкубирования в течение 120 мин, проводили количественный анализ FRET на Pherostar (BMG).

Из файлов со свежими данными Pherostar вычисляли % ингибирования в сравнении с основными контролями на тарелке. Данные ответа лекарства дополнительно обрабатывали в Genedata Condoseo, который выполнял 4 параметрическую логистическую модель и определял IC₅₀ (пересечение при 50% ингибированию) для каждого соединения.

Результаты показаны в следующей таблице. Для соединений, чьи значения отмечены звездочкой (*), применяли UAE мышей. Для всех других соединений применяли UAE человека.

035020

Номер соединения	Номер примера	% ингибирования @0,111 мкМ	IC ₅₀ †
I-001	8	72*	B
I-002	2B	100*	A
I-003	8	100	A
I-004	5	31	C
I-005	8	100*	A
I-006	13	23	C
I-007	8	99	A
I-008	13	28	C
I-009	4	42	C
I-010	7	100	A
I-011	13	49*	C
I-012	14	61*	B
I-013	8	84	B
I-014	13	30	C
I-015	8	100	A
I-016	7	99	A
I-017	7	100	A
I-018	7	100	A
I-019	7	100	A
I-020	7	100	A
I-021	7	97	A
I-022	7	100	A
I-023	7	96	B
I-024	7	98	A
I-025	7	93	B
I-026	7	100	A
I-027	7	100	A
I-028	7	99	A
I-029	7	100	A
I-030	7	99	A
I-031	14	100	A
I-032	7	100	A
I-033	7	98	A
I-034	7	100	A
I-035	7	100	A
I-036	7	100	A

035020

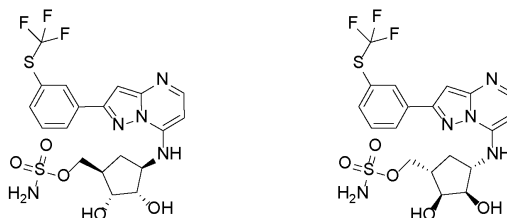
I-037	7	100	A
I-038	7	100	A
I-039	7	100	A
I-040	7	100	A
I-041	7	99	A
I-042	7	100	A
I-043	7	100	A
I-044	7	100	A
I-045	7	100	A
I-046	7	100	A
I-047	9	100	A
I-048	10	100	A
I-049	7	100	A
I-050	7	100	A
I-051	7	90	B
I-052	9	100	A
I-053	7	100	A
I-054	7	100	A
I-055	7	100	A
I-056	7	100	A
I-057	7	100	A
I-058	9	100	A
I-059	7	94	B
I-060	7	89	B
I-061	7	100	A
I-062	7	100	A
I-063	9	100	A
I-064	9	96	B
I-065	7	100	A
I-066	7	100	A
I-067	7	100	A
I-068	7	95	B
I-069	7	84	B
I-070	7	99	A
I-071	7	100	A
I-072	7	100	A
I-073	7	91	B
I-074	7	98	B
I-075	7	1	A
I-076	7	100	A
I-077	7	100	A
I-078	7	100	A
I-079	9	75	B
I-080	9	80	B
I-081	7	100	A
I-082	7	100	A
I-083	12	100	A
I-084	7	100	A
I-085	9	99	A
I-086	9	99	A

I-087	7	100	A
I-088	7	97	B
I-089	6	27	C
I-090	7	100	A
I-091	7	100*	A
I-092	7	100	A
I-093	9	100	A
I-094	7	100	A
I-095	7	70	B
I-096	9	100	A
I-097	9	100	A
I-098	2a	100	A
I-099	11	100	A
I-100	7	100	A
I-101	7	99	A
I-102	7	100	A
I-103	7	100	A
I-104	9	100	A
I-105	9	100	A
I-106	9	100	A
I-107	9	100	A
I-108	3	100	A
I-109	9	100	A
I-110	9	100	A
I-111	9	100	A
I-112	9	100	A
I-113	7	100	A
I-114	9	99	A
I-115	9	100	A
I-116	7	100	A
I-117	7	92	B
I-118	7	100	A
I-119	7	99	A
I-120	7	100	A
I-121	15	100	A
I-122	15	97	A
I-123	16	100	A
I-124	17	20	C
I-125	17	50	C
	† A означает	IC ₅₀ ≤ 10 нМ	
	B означает	10 нМ ≤ IC ₅₀ ≤ 100 нМ	
	C означает	100 нМ ≤ IC ₅₀ ≤ 1 мкМ	

В то время как было описано число вариантов осуществления настоящего изобретения, ясно, что представленные примеры могут быть изменены для выражения других вариантов осуществления, которые используют химические соединения и способы настоящего изобретения. Таким образом, следует принимать во внимание, что объем настоящего изобретения был представлен в данном документе в качестве примера и не предполагает быть ограниченным конкретными описанными вариантами осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой (рац)-(2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат или один из его энантиомеров ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат или ((1S,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат следующих структур:

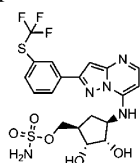


или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, представляющее собой ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат или ((1S,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат.

3. Соединение по п.1, представляющее собой фармацевтически приемлемую соль ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата или ((1S,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

4. Соединение, представляющее собой ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат формулы I-101



I-101.

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, представляющее собой ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамат формулы I-101.

6. Соединение по п.4, представляющее собой фармацевтически приемлемую соль ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата формулы I-101.

7. Соединение, представляющее собой кристаллическую форму 1 безводного ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата, характеризующуюся тем, что ее порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) имеет пики под углами 2θ 16,4, 18,0, 20,5 и 20,7°.

8. Соединение по п.7, которое по меньшей мере на 95 мас.% представляет собой кристаллическую форму 1 безводного ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

9. Соединение, представляющее собой кристаллическую форму 2 моногидратированного ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата, характеризующуюся тем, что ее порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) имеет пики под углами 2θ 6,7, 17,6, 20,0 и 21,6°.

10. Соединение по п.9, которое по меньшей мере на 95 мас.% представляет собой кристаллическую форму 2 моногидратированного ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата.

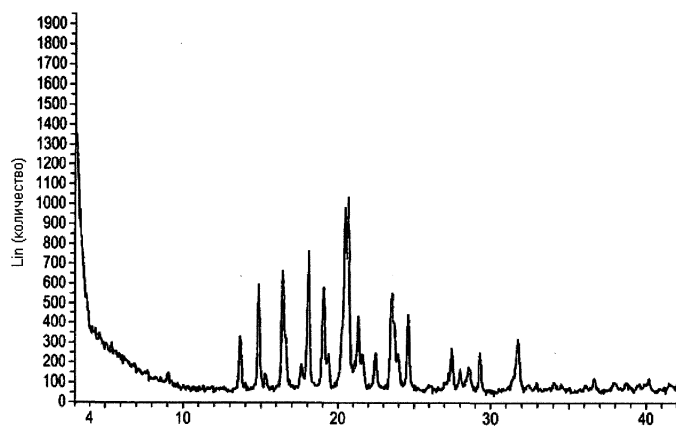
11. Фармацевтическая композиция, пригодная для ингибирования активности убиквитин-активирующего фермента (UAE), содержащая соединение по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Фармацевтическая композиция, пригодная для ингибирования активности убиквитин-активирующего фермента (UAE), содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из кристаллической формы 1 безводного ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата по п.7 и кристаллической формы 2 моногидратированного ((1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(2-(3-(трифторметилтио)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)циклопентил)метил сульфамата по п.9, и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Применение соединения по любому из пп.1-10 в лечении рака у нуждающегося в таком лечении пациента.

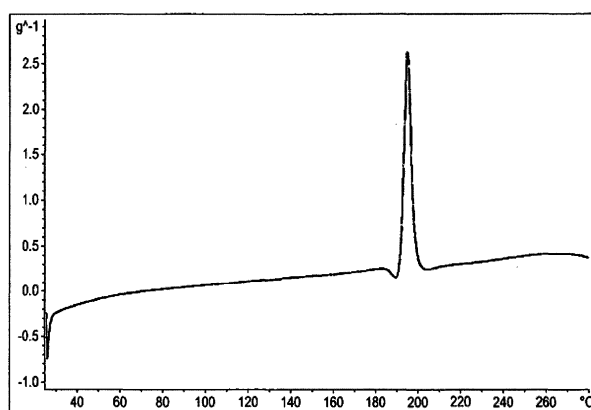
14. Применение по п.13, при котором рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак толстой и прямой кишки, рак прямой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак бронхов и легких, рак яичников, рак шейки матки, эндометриальный рак, рак желудка, рак пищевода, рак шеи и головы, рак носоглотки, рак полости рта, рак щитовидной железы, меланому, нейроэндокринный рак, опухоль мозга, рак костей, саркому мягких тканей, острую миелоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию, острую лимфобластическую лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию, лимфому, множественную миелому, амилоидоз, макроглобулинемию Вальденстрёма, миелодиспластический синдром, или миелопролиферативные синдромы.

15. Соединение, представляющее собой {(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-{{2-{{3-(трифторметилтио)фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}амино}тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил}метанол, или его фармацевтически приемлемая соль.

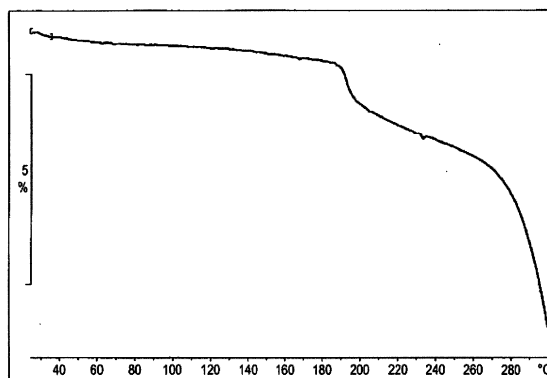


2-Тета – шкала

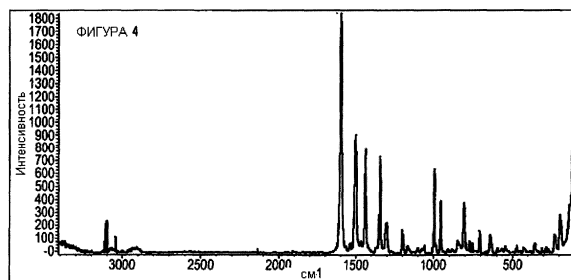
Фиг. 1



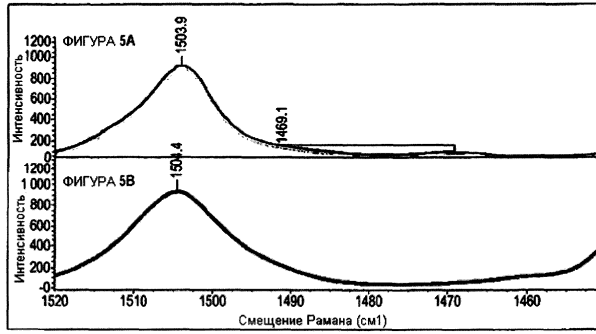
Фиг. 2



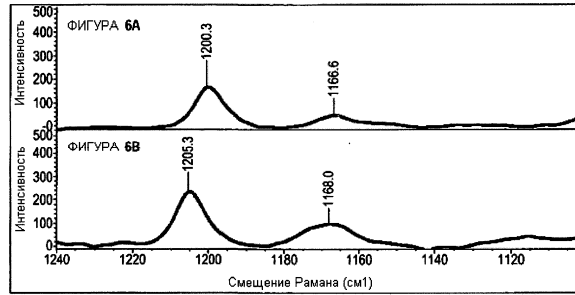
Фиг. 3



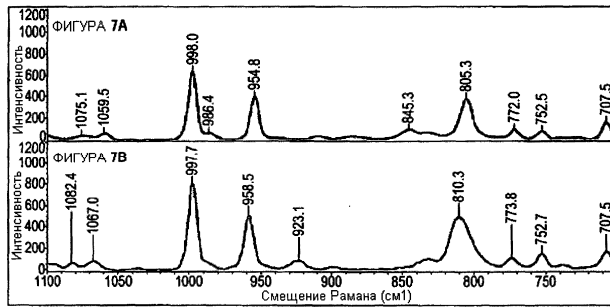
Фиг. 4



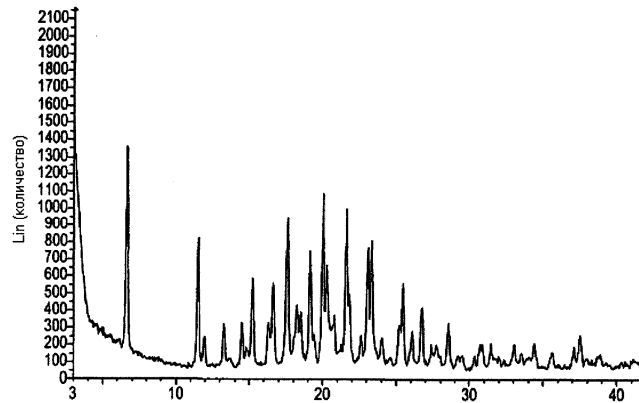
Фиг. 5А и 5В



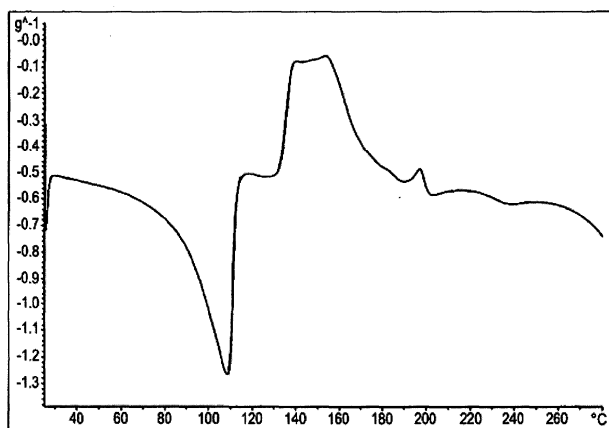
Фиг. 6А и 6В



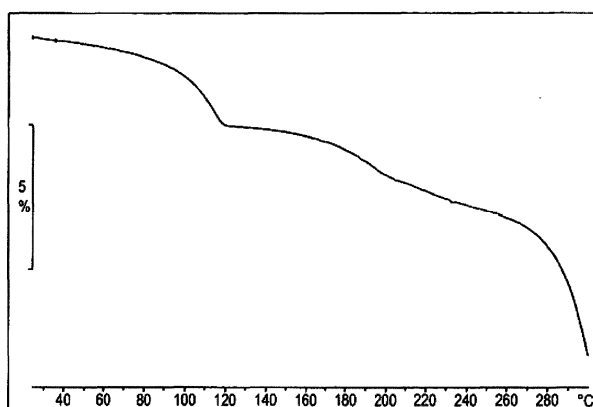
Фиг. 7А и 7В



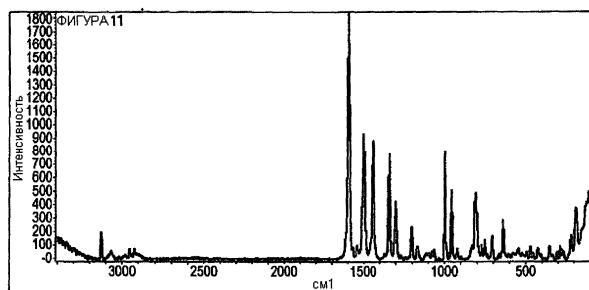
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

