

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043797

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.06.26

(21) Номер заявки

201892532

(22) Дата подачи заявки

2017.06.15

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПИРИМИДИН-2-ИЛАМИНО-1Н-ПИРАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ LRRK2 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/350,876; 62/417,151; 62/476,581;
62/510,711(32) 2016.06.16; 2016.11.03; 2017.03.24;
2017.05.24

(33) US

(43) 2019.05.31

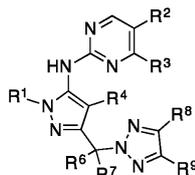
(86) PCT/US2017/037782

(87) WO 2017/218843 2017.12.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЕНАЛИ ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Эстрада Антони А., Фэн Цзяньвэнь А.,
Лиссикатос Джозеф П., Суини
Закари К., Де Висенте Фидальго
Хавьер (US)(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2012062783
WO-A1-2013164321
ANTHONY A. ESTRADA ET AL.: "Discovery of Highly Potent, Selective, and Brain-Penetrant Aminopyrazole Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) Small Molecule Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 3, 13 February 2014 (2014-02-13), pages 921-936, XP055390626, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401654j, compound 15, Introduction Results and Discussion
BRYAN K. CHAN ET AL.: "Discovery of a Highly Selective, Brain-Penetrant Aminopyrazole LRRK2 Inhibitor", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 4, no. 1, 10 January 2013 (2013-01-10), pages 85-90, XP055390683, United States, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml3003007, compound 3, the whole document

(57) Изобретение в целом относится к ингибиторам LRRK2 общей формулы



или их фармацевтически приемлемой соли, дейтерированному аналогу, стереоизомеру или смеси их стереоизомеров, фармацевтическим композициям для лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере, частично богатой лейцином повторной киназой 2 (LRRK2), содержащим эти ингибиторы, способам лечения и применениям этих ингибиторов.

B1

043797

043797

B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет согласно 35 U.S.C. §119 (e) по предварительной заявке США № 62/350876, поданной 16 июня 2016 года, № 62/417151, поданной 3 ноября 2016 года, № 62/476581, поданной 24 марта 2017 года, и №6 2/510711, поданной 24 мая 2017 года, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Область техники

В данном документе в целом представлены новые гетероарилзамещенные пиримидины и их применение в качестве терапевтических агентов, например, в качестве ингибиторов LRRK2.

Уровень техники

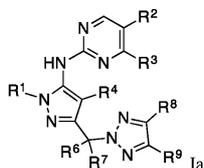
Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви и болезнь Хантингтона, влияют на миллионы людей. Болезнь Паркинсона представляет собой хроническое прогрессирующее нарушение двигательной системы, характеризующееся избирательной дегенерацией и гибелью клеток дофаминергических нейронов в компактной части чёрной субстанции мозга. В результате, у пациентов нарушается способность направлять и контролировать свои движения. Причина заболевания обычно считалась спорадической и неизвестной, но за последние 15 лет были достигнуты значительные успехи в понимании.

Генетическая основа заболевания и связанное с ним развитие патологических процессов привели к исследованию гена, кодирующего белок богатой лейцином повторной киназы 2 (LRRK2) при изучении наследственной формы болезни Паркинсона (Paisan-Ruiz et al., *Neuron*, Vol. 44(4), 2004, 601-607). LRRK2 является членом семейства белков ROCO и имеет пять консервативных доменов со всеми другими членами семейства. Многие миссенс-мутации гена LRRK2 были связаны с аутосомно-доминантной болезнью Паркинсона в семейных исследованиях (Trinh and Farrar, *Nature Reviews in Neurology*, Vol. 9, 2013, 445-454; Paisan-Ruiz et al., *J. Parkinson's Disease*, Vol. 3, 2013, 85-103). Наиболее распространенная патогенная мутация, G2019S, присутствует в высококонсервативном киназном домене LRRK2 (See Gilks et al., *Lancet*, Vol. 365, 2005, 415-416). Исследования *in vitro* показали, что связанные с болезнью Паркинсона мутации ведут к усилению активности LRRK2 киназы и снижению скорости гидролиза ГТФ (Guo et al., *Experimental Cell Research*, Vol. 313(16), 2007, 3658-3670). Эти данные свидетельствуют о том, что активность киназы и GTP-азы LRRK2 важны для патогенеза, и домен LRRK2 киназы может регулировать общую функцию LRRK2 (см. Cookson, *Nat. Rev. Neurosci.*, Vol. 11, 2010, 791-797).

Несмотря на прогресс в данной области, остается потребность в улучшенных ингибиторах LRRK2, которые полезны для лечения различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз.

Описание сущности изобретения

В данном документе предложены соединения, которые являются полезными в качестве ингибиторов LRRK2. В данном документе также предложены композиции, включая фармацевтические композиции, которые включают соединения, и способы применения (или введения). В данном документе дополнительно предложены соединения или их композиции для применения в способе лечения заболевания, расстройства или состояния, которое опосредуется, по меньшей мере, частично LRRK2 киназой. Кроме того, в данном документе предложены применения соединений или их композиций для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, которое опосредуется, по меньшей мере, частично LRRK2 киназой. В одном варианте осуществления данного изобретения, предложено соединение формулы Ia:



или его фармацевтически приемлемая соль, дейтерированный аналог, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

R¹ представляет собой C₃₋₆циклоалкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена, гидроксиллом или циано, или C₁₋₆алкил, необязательно замещенный галогеном;

R² представляет собой галоген, циано или C₁₋₆алкил, необязательно замещенный галогеном;

R³ представляет собой C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкокси или -N(R¹¹)(R¹²);

R⁴ представляет собой водород или галоген;

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₆алкил, необязательно замещенный галогеном; и

R⁸ и R⁹, каждый независимо, представляют собой водород, циано, галоген, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкокси; и R¹¹ и R¹², каждый независимо, представляют собой водород, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение представляет собой соединение, представленное в табл. 1, или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

В других вариантах осуществления данного изобретения, предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, проиллюстрированное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В других вариантах осуществления данного изобретения, предложен способ лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере, частично LRRK2, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, проиллюстрированное в табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, субъекту, нуждающемуся в этом. В других вариантах осуществления данного изобретения, предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, проиллюстрированное в табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В других вариантах осуществления данного изобретения, предложен способ лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере, частично LRRK2, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, проиллюстрированное в табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, субъекту, нуждающемуся в этом. В других вариантах осуществления данного изобретения, предложен способ лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере, частично LRRK2, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, проиллюстрированное в табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь его стереоизомеров, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, субъекту, нуждающемуся в этом.

В данном документе предлагаются иллюстративные варианты осуществления данного изобретения. Однако следует признать, что данное описание не предназначено для ограничения объема настоящего раскрытия, а вместо этого представлено в качестве описания иллюстративных вариантов осуществления данного изобретения.

1. Определения.

Как используется в настоящем описании, следующие слова, фразы и символы, как правило, предназначены для того, чтобы иметь значения, изложенные ниже, за исключением того, что контекст, в котором они используются, указывает на иное. Тире (" - "), которое не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-C(O)NH_2$ присоединен через атом углерода. Тире спереди или конце химической группы является предметом удобства; химические группы могут быть изображены с одним или более тире или без них, не теряя своего обычного значения. Волнистая линия или пунктирная линия, проведенная через линию в структуре, указывает на указанное место присоединения группы. Если химически или структурно не требуется, то направление или стереохимия не указывается или не подразумевается порядком, в котором химическая группа написана или названа.

Приставка "C_{u-v}" указывает на то, что следующая группа имеет от и до v атомов углерода. Например, "C₁₋₆алкил" указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

Ссылка на значение "около" или параметр в данном документе включает (и описывает) варианты осуществления изобретения, которые направлены на данное значение или параметр как таковой. В некоторых вариантах осуществления изобретения, термин "около" включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах осуществления изобретения, термин "около" включает указанное количество $\pm 5\%$. В других вариантах осуществления изобретения, термин "около" включает указанное количество $\pm 1\%$. Также, термин "около X" включает описание "X". Кроме того, формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Так, например, ссылка на "соединение" включает множество таких соединений, а ссылка на "анализ" включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники. "Алкил" относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте данного документа, алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т.е. C₁₋₂₀алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е. C₁₋₈алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т.е. C₁₋₄алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. В случае, если алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, назван по химическому названию или идентифицирован по молекулярной формуле, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, "бутил" включает н-бутил (т.е. $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т.е. $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т.е. $-CH_2CH(CH_3)CH_3$) и трет-бутил (т.е. $-C(CH_3)_3$); и "пропил" включает н-пропил (т.е. $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т.е. $-CH(CH_3)_2$).

Могут быть использованы некоторые общепринятые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная "алкильная" группа, двухвалентная "арильная" группа, и т.д., может также упоминаться как "алкиленовая" группа или "алкиленильная" группа, "ариленовая" группа или "ариленильная" группа, соответственно. Кроме того, если явно не указано иное, где комбинации групп упоминаются в данном документе как один фрагмент, например, арилалкил или аралкил, последняя упомянутая группа содержит атом, через который фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

"Алкенил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C₂₋₂₀ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂₋₈ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂₋₄ алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутаденил (включая 1,2-бутаденил и 1,3-бутаденил).

"Алкинил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C₂₋₂₀ алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂₋₈ алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂₋₄ алкинил). Термин "алкинил" также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

"Алкокси" относится к группе "алкил-О-". Примеры алкокси групп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

"Алкоксиалкил" относится к группе "алкил-О-алкил".

"Алкилтио" относится к группе "алкил-S-".

"Алкилсульфинил" относится к группе "алкил-S(O)-".

"Алкилсульфонил" относится к группе "алкил-S(O)₂-".

"Алкилсульфонилалкил" относится к -алкил-S(O)₂-алкилу.

"Ацил" относится к группе -C(O)R^y, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

Примеры ацила включают формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

"Амидо" относится как к "С-амидо" группе, которая относится к группе -C(O)NR^yR^z и к "N-амидо" группе, которая относится к группе -NR^yC(O)R^z, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе, или R^y и R^z взятые вместе для образования циклоалкила или гетероциклина; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

"Амидоалкил" относится к алкильной группе, как определено выше, где один или более атомов водорода замещены амидогруппой.

"Амино" относится к группе -NR^yR^z, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

"Аминоалкил" относится к группе "-алкил-NR^yR^z", где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

"Амидино" относится к -C(NR^y)(NR^z), где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

"Арил" относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическое) или несколько колец (например, бициклическое или трициклическое), в том числе к конденсированным системам. В контексте данного документа, арил имеет от 6 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C₆₋₂₀арил), от 6 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₆₋₁₂арил) или от 6 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C₆₋₁₀арил). Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, флуоренил и антрил.

Арил, однако, не охватывает или не перекрывается каким-либо образом с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп сконденсированы с гетероарилом, результирующая кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклилом, результирующая кольцевая система представляет собой гетероциклил.

"Арилалкил" или "Аралкил" относится к группе "арил-алкил".

"Карбамоил" относится как к "О-карбамоил" группе, которая относится к группе -O-C(O)NR^yR^z, так и к "N-карбамоил" группе, которая относится к группе -NR^yC(O)OR^z, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

"Эфир карбоновой кислоты" или "сложный эфир" относится как к $-OC(O)R^x$, так и к $-C(O)OR^x$, где R^x представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

"Цианоалкил" относится к алкильной группе, как определено выше, где один или более атомов водорода замещены цианогруппой.

"Циклоалкил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин "циклоалкил" включает циклоалкенильные группы (т.е. циклическая группа, имеющая по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, имеющие по меньшей мере один sp^3 атом углерода (т.е. по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В контексте данного документа, циклоалкил имеет от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-12} циклоалкил), от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-8} циклоалкил), или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е. C_{3-6} циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Полициклические группы включают, например, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил и тому подобное. Дополнительно, термин циклоалкил предназначен для охвата любого неароматического кольца, которое может быть сконденсировано с арильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, циклоалкил также включает "спироциклоалкил", когда имеются два положения для замещения на одном и том же атоме углерода, например спиро[2.5] октанил, спиро[4.5] деканил или спиро[5.5] ундеканил.

"Циклоалкокси" относится к "-О-циклоалкилу".

"Циклоалкилалкил" относится к группе "циклоалкил-алкил".

"Циклоалкилалкокси" относится к "-О-алкил-циклоалкилу".

"Гуанидино" относится к $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$, где каждый R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

"Гидразино" относится к $-NHNH_2$.

"Имино" относится к группе $-C(NR^y)R^z$, где R^y и R^z , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

"Имидо" относится к группе $-C(O)NR^yC(O)R^z$, где R^y и R^z , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

"Галоген" относится к атомам, занимающим группу VIIA периодической таблицы, таким как фтор, хлор, бром или йод.

"Галогеналкил" относится к неразветвленной или разветвленной алкилгруппе, как определено выше, где один или более атомов водорода замещены галогеном.

Например, где остаток замещен более чем одним галогеном, его можно упомянуть, используя префикс, соответствующий количеству присоединенных галогенных составляющих. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя ("ди") или тремя ("три") галогенсодержащими группами, которые могут быть, но не обязательно, одним и теми же атомами галогена. Примеры галогеналкила включают трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и тому подобное.

"Галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, как определено выше, где один или более атомов водорода замещены галогеном.

"Гидроксиалкил" относится к алкильной группе, как определено выше, где один или более атомов водорода замещены гидроксигруппой.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо замещен той же или другой гетероатомной группой, при условии, что присоединение к остальной части молекулы осуществляется через атом углерода. Термин "гетероалкил" включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую атом углерода и гетероатомы. В качестве примера, 1, 2 или 3 атомов углерода могут быть независимо замещены той же или другой гетероатомной группой. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, $-NR^y$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ -, и тому подобное, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе. Примеры гетероалкильных групп включают простые эфиры (например, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, и т.п.), тиоэфиры (например, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, и т.п.), сульфоны (например, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$,

-CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂OCH₃, и т.п.) и амины (например, -CH₂NR^YCH₃, -CH(CH₃)NR^YCH₃, -CH₂CH₂NR^YCH₃, -CH₂CH₂NR^YCH₂CH₂NR^YCH₃, и т.д., где R^Y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенный, как определено в данном документе). В контексте данного документа, гетероалкил включает от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

"Гетероарил" относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В контексте данного документа, гетероарил включает от 1 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C₁₋₂₀ гетероарил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₁₂ гетероарил), или от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₈ гетероарил); и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. В некоторых случаях, гетероарил включает 5-10 членные кольцевые системы, 5-7 членные кольцевые системы или 5-6 членные кольцевые системы, каждая независимо имеющая от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, феназинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиначолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил и триазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил и имидазо[1,5-a]пиридинил, где гетероарил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно или более конденсированных колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остальной части молекулы (т.е. через любое из конденсированных колец). Гетероарил не охватывает или перекрывается с арилом, как определено выше. "Гетероарилалкил" относится к группе "гетероарил-алкил". "Гетероциклил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкилгруппе с одним или более кольцевыми гетероатомами независимо выбранными из атомов азота, кислорода и серы. Термин "гетероциклил" включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклические группы, конденсированные гетероциклические группы и спиро-гетероциклические группы.

Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, в которых многократные кольца могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро, и могут содержать одну или более оксо (= O) или N-оксидных (-O-) фрагментов. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом, независимо от прикрепления (т.е. может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин гетероциклил предназначен для охвата любого неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, причем это кольцо может быть сконденсировано с арильным или гетероарильным кольцом независимо от прикрепления к остальной части молекулы. В контексте данного документа, гетероциклил имеет от 2 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₂₀ гетероциклил), от 2 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₁₂ гетероциклил), от 2 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₁₀ гетероциклил), от 2 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₂₋₈ гетероциклил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₁₂ гетероциклил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₈ гетероциклил) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₆ гетероциклил); имеет 1 по 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 гетероатом, независимо выбранных из атома азота, серы или кислорода. Примеры гетероциклических групп включают азетидинил, азепинил, бензодиоксолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил, диоксоланил, дигидропиранил, гидропиранил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, фуранонил, имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолизинил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, оксиранил, оксетанил, фенотиазинил, феноксазинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тритианил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (т.е. тиенил), тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиаморфолинил и 1,1-диоксотиаморфолинил. Термин "гетероциклил" также включает "спирогетероциклил", в случае, если есть два положения для замещения на одном и том же атоме углерода. Примеры спиро-

гетероциклических колец включают бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3,5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3,4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3,3]гептанил. Примеры конденсированных-гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, где гетероциклический может быть связан через любое кольцо конденсированной системы.

"Гетероциклический алкил" относится к группе "гетероциклический алкил".

Термин "уходящая группа" относится к атому или группе атомов, который смещается в химической реакции как устойчивый вид, переносящий с собой связывающие электроны. Неограничивающие примеры уходящей группы включают галоген, метансульфонилнокси, п-толуолсульфонилнокси, трифторметансульфонилнокси, нафтагторбутансульфонилнокси, (4-бромбензол)сульфонилнокси, (4-нитробензол)сульфонилнокси, (2-нитробензол)сульфонилнокси, (4-изопропилбензол)сульфонилнокси, (2,4,6-триизопропилбензол)сульфонилнокси, (2,4,6-триметилбензол)сульфонилнокси, (4-трет-бутилбензол)сульфонилнокси, бензолсульфонилнокси, (4-метоксибензол)сульфонилнокси, и тому подобное.

"Оксим" относится к группе $-CR^y(=NOH)$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

"Сульфонил" относится к группе $-S(O)_2R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе. Примеры сульфонил представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

"Сульфинил" относится к группе $-S(O)R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе. Примеры сульфинил представляют собой метилсульфинил, этилсульфинил, фенилсульфинил и толуолсульфинил.

"Сульфонамидо" относится к группам $-SO_2NR^yR^z$ и $-NR^ySO_2R^z$, где R^y и R^z , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

Термины "необязательный" или "необязательно" означают, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда произошло событие или обстоятельство, и случаи, когда это не происходит. Кроме того, термин "необязательно замещенный" относится к одному или более атомам водорода на обозначенном атоме или группе, который может быть заменен или не может быть заменен на остальную часть, отличную от водорода.

В контексте данного документа "замещенный" означает любую из вышеуказанных групп (например, алкил, алкенил, алкинил, алкилен, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, арил, гетероциклический, гетероарил и/или гетероалкил), где по меньшей мере один атом водорода замещен связью не с атомом водорода, например с, но не органичиваясь ими, алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, алкилтио, ацилом, амидо, амино, амидино, арилом, аралкилом, азидо, карбамоилом, карбоксилом, карбоксильным эфиром, циано, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, гуанадином, галогеном, галогеналкилом, галогеналкокси, гидроксилалкилом, гетероалкилом, гетероаклилом, гетероаклилкалилом, гетероциклическим, гетероциклическим алкилом, гидразином, гидразоном, имино, имидо, гидрокси, оксо, оксимом, нитро, сульфониллом, сульфиниллом, алкилсульфониллом, алкилсульфиниллом, тиоцианатом, сульфоновой кислотой, сульфоновой кислотой, сульфонамидом, тиолом, тиоксо, N-оксидом или $-Si(R^y)_3$, где каждый R^y независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклический. В одном варианте осуществления изобретения, "замещенный" включает любую из вышеуказанных групп (например, алкил, алкенил, алкинил, алкилене, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, арил, гетероциклический, гетероарил и/или гетероалкил), в которых один или более атомов водорода замещены $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gSO_2R^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-SOR^g$, $-SO_2R^g$, $-OSO_2R^g$, $-SO_2OR^g$, $=NSO_2R^g$ и $-SO_2NR^gR^h$. "Замещенный" также означает любую из вышеуказанных групп, в которых один или более атомов водорода замещены $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, $-CH_2SO_2NR^gR^h$. В предыдущем случае, R^g и R^h являются одинаковыми или различными, и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклический, гетероциклический алкил, гетероарил и/или гетероарилалкил. "Замещенный" далее означает любую из вышеуказанных групп, в которых один или более атомов водорода замещены связью с амино, циано, гидроксиллом, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогеном, алкилом, алкокси, алкилламино, тиоалкилом, арилом, аралкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, галогеналкилом, гетероциклическим, N-гетероциклическим, гетероциклическим алкилом, гетероариллом и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, каждый из вышеперечисленных заместителей может также быть необязательно замещен одним или более вышеуказанными заместителями.

Полимеры или подобные неопределенные структуры, описываемые путем определения заместителей с дополнительными заместителями, с экстраполированием до бесконечности (например, замещенный

арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая далее замещена замещенной гетероалкильной группой, и т.п.) не предназначены для включения в данный документ. Если не указано иное, максимальное число последовательных замещений в соединениях, описанных в данном документе, равно трем. Например, последовательные замещения замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничиваются ((замещенный арил) замещенный арил) замещенным арилом. Аналогично, приведенные выше определения не предназначены для включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 атомами фтора или гетероарилгруппами, имеющими два соседних кольцевых атома кислорода). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники. При использовании для модификации химической группы, термин "замещенный" может описывать другие химические группы, определенные в данном документе. Если не указано иное, в случае, если группа описывается как необязательно замещенная, то любые заместители группы сами по себе являются незамещенными. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения термин "замещенный алкил" относится к алкилгруппе, имеющей один или более заместителей, включая гидроксильную, галоген, алкокси, ацил, оксо, амино, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил. В других вариантах осуществления изобретения один или более заместителей могут быть далее замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксильной, алкокси, циклоалкилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом, каждый из которых является замещенным. В других вариантах осуществления изобретения, заместители могут быть далее замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, алкокси, гидроксильной, циклоалкилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом, каждый из которых является незамещенным.

Любое соединение или структура, приведенные в данном документе, также предназначены для обозначения немеченых форм, а также изотопно-меченых форм соединений. Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные в данном документе, за исключением того, что один или более атомов замещаются атомом, имеющим заданную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. В данном документе включены также различные изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, в которые включены такие радиоактивные изотопы, как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно-меченые соединения могут быть полезны в метаболических исследованиях, кинетических исследованиях реакций, способах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ), включая анализы распределения субстрата или лекарственного средства в ткани, или при лечении пациентов радиоактивными лекарственными средствами.

Данное изобретение также включает "дейтерированные аналоги" соединений, описанных в данном документе, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменены на дейтерий, в котором n представляет собой число атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и поэтому полезны для увеличения периода полураспада любого соединения при введении млекопитающему, особенно человеку. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют с помощью известных в данной области способов, например, с применением исходных веществ, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

Меченные дейтерием или замещенные терапевтические соединения по данному изобретению могут иметь улучшенные свойства ДМПК (метаболизм лекарственных веществ и фармакокинетика), относящиеся к поглощению, распределению, метаболизму и выведению (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может придавать определенные терапевтические преимущества, связанные с большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полужизни *in vivo*, сниженными требованиями к дозировке и/или улучшением терапевтического индекса. Меченое ^{18}F , ^3H , ^{11}C соединение может быть полезно для ПЭТ или ОФЭКТ, или других визуализирующих методов исследования. Изотопно-меченые соединения согласно данному изобретению и их пролекарства могут быть в общем случае получены посредством методик, описанных в схемах или в примерах и методиках, описанных ниже, путем замены не изотопно-меченного реагента легкодоступным изотопно-меченым реагентом. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель в соединении, описанном в данном документе.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. В соединениях данного изобретения подразумевается, что любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, в случае, если позиция обозначена конкретно как "H" или "водород", считается, что позиция имеет водород в изотопном составе природного изотопа. Соответственно, в соединениях данного изобретения предполагается, что любой атом, конкретно обозначенный как дейтерий (D), представляет собой дейтерий. Во многих случаях соединения данного изобретения способны образовывать кислые и/или основные соли в силу присутствия аминогруппы и/или карбоксильных групп или групп, сходных с ними.

Предусмотрены также фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, стереоизомеры и пролекарства соединений, описанных в данном документе. "Фармацевтически при-

емлемые" или "физиологически приемлемые" относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим веществам, которые могут быть использованы для приготовления фармацевтической композиции, пригодной для применения в ветеринарии или в фармацевтической промышленности.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения, и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. "Фармацевтически приемлемые соли" или "физиологически приемлемые соли" включают, например, соли с неорганическими кислотами и солями с органической кислотой. Кроме того, если соединения, описанные в данном документе, получают в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора кислоты соли. И наоборот, если продукт является свободным основанием, аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая аддитивная соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой в соответствии с обычными способами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалисты в данной области техники поймут различные подходы синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, глюконовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное. Аналогично, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают только в качестве примера соли натрия, калия, лития, алюминия, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, такие как алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т.е. $\text{HN}(\text{алкил})_2$), триалкиламины (т.е. $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенные алкил)амины (т.е. $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенный алкил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диаалкениламины (т.е. $\text{HN}(\text{алкенил})_2$), триалкениламины (т.е. $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенный алкенил)амины (т.е. $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенные алкенил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенные алкенил})_3$), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- или триариламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{HN}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$) или смешанные амины, и т.п. Конкретные примеры подходящих аминов включают только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и тому подобное.

Термин "гидрат" относится к комплексу, образованному объединением описанного в данном документе соединения и воды.

"Сольват" относится к ассоциату или комплексу одной или более молекул растворителя и соединения по данному изобретению. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают, но не ограничиваются ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин. Некоторые из соединений существуют в виде таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидосодержащие соединения могут находиться в равновесии с таутомерами имидокислоты. Независимо от того, какой таутомер показан и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалистам в данной области техники понятно, что они включают как таутомеры амида, так и имидокислоты. Таким образом, соединения, содержащие амид, понимаются как их таутомеры имидокислоты. Аналогичным образом, подразумевается, что соединения, содержащие имидокислоту, включают их амидные таутомеры.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли включают асимметричный центр и, таким образом, могут образовывать энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или как (D)- или (L)- для аминокислот. Данное изобретение предназначено для включения всех таких возможных изомеров, а также их рацемических и оптически чистых форм. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с использованием обычных способов, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Обычные способы получения/выделения индивидуальных энантимеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого исходного вещества или разделения рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). В случае, если описанные в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и, если не указано иное, предполагается, что соединения включают как геометрические изомеры E,

так и Z.

Термин "стереоизомер" относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных одними и теми же связями, но имеющему разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение относится к различным стереоизомерам и их смесям и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несравнимыми зеркальными изображениями друг друга.

"Диастереомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

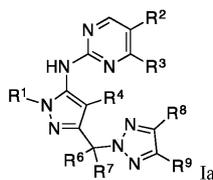
"Пролекарства" означают любое соединение, которое высвобождает активное исходное лекарственное вещество в соответствии со структурой, описанной в данном документе *in vivo*, когда такое пролекарство вводится субъекту млекопитающему. Пролекарства соединения, описанного в данном документе, получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, описанном в данном документе, таким образом, что модификации могут быть расщеплены *in vivo* для высвобождения исходного соединения. Пролекарства могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, что модификации расщепляются либо с помощью рутинной манипуляции, либо *in vivo* до исходных соединений. Пролекарства включают соединения, описанные в данном документе, где гидроксильная, амино, карбоксильная или сульфгидрильная группа в соединении, описанном в данном документе, связаны с любой группой, которая может быть расщеплена *in vivo* для высвобождения свободной гидроксильной, амино или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарства включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры (например, ацетат, производные формиата и бензоата), амиды, гуанидины, карбаматы (например, N,N-диметиламинокарбонил) гидроксифункциональных групп в соединениях, описанных в данном документе и тому подобное. Подготовка, отбор и использование пролекарств обсуждается в работах T. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Пролекарства", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

В контексте данного документа термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество", или "вспомогательное вещество" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и абсорбирующие агенты задержки и тому подобное. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением того, что любая обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, их применение предполагается в терапевтических композициях. Дополнительные ингредиенты также могут быть включены в композиции.

2. Соединения.

Приведенные в данном документе соединения представляют собой соединения, которые являются полезными в качестве ингибиторов LRRK2.

В одном варианте осуществления изобретения, предложено соединение формулы I, представленное формулой Ia



или его фармацевтически приемлемая соль, дейтерированный аналог, пролекарство, стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, где

R¹ представляет собой C₃₋₆-циклоалкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена, гидроксильной или циано, или C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный галогеном;

R² представляет собой галоген, циано или C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный галогеном;

R³ представляет собой C₁₋₆-алкокси, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкокси или -N(R¹¹)(R¹²);

R⁴ представляет собой водород или галоген;

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный галогеном; и

R⁸ и R⁹, каждый независимо, представляют собой водород, циано, галоген, C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкокси; и

R¹¹ и R¹², каждый независимо, представляют собой водород, C₁₋₆-алкил или C₃₋₆-циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, R⁶ и R⁷ представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, R⁸ и R⁹ представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, по меньшей мере один из R⁸ и R⁹ представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^1 представляет собой необязательно замещенный циклопропил или необязательно замещенный циклобутил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, гидроксциклобут-3-ил, цианоциклобут-3-ил, или фторциклобут-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^1 представляет собой CD_3 , этил или проп-2-ил.

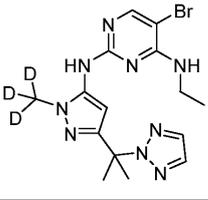
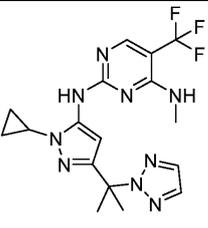
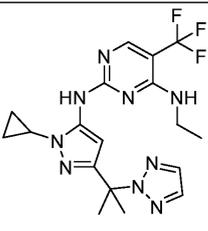
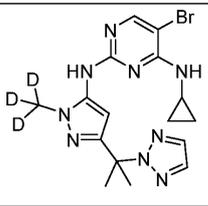
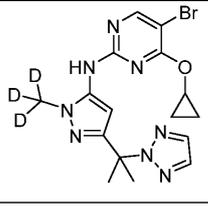
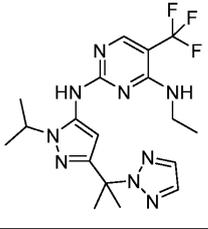
В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^2 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^2 представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^3 представляет собой циклопропил, метокси, циклопропиламино, $-NH(CH_3)$ или $-NH(CH_2CH_3)$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^4 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, независимо замещенный одним или более гидроксид или циано; R^2 представляет собой атом галогена или C_{1-6} фторалкил; R^3 представляет собой $-N(R^{11})(R^{12})$ или C_{1-6} алкокси; и R^4 представляет собой водород.

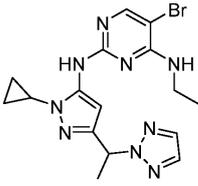
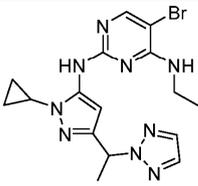
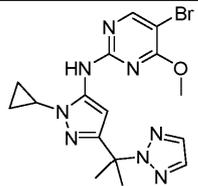
В некоторых вариантах осуществления изобретения, некоторые соединения, представленные в данном документе, являются неожиданно проникающими в мозг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединения дополнительно имеют соотношение эффлюкса MDR1-MDCK менее чем или равное примерно пяти. В одном варианте осуществления изобретения, предложено соединение, проиллюстрированное в табл. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, дейтерированный аналог, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

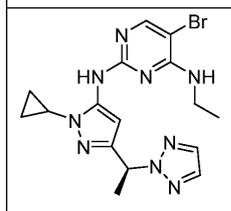
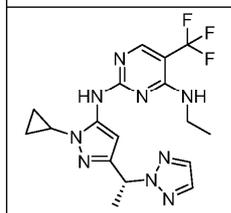
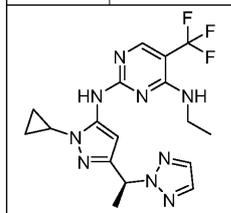
Таблица 1

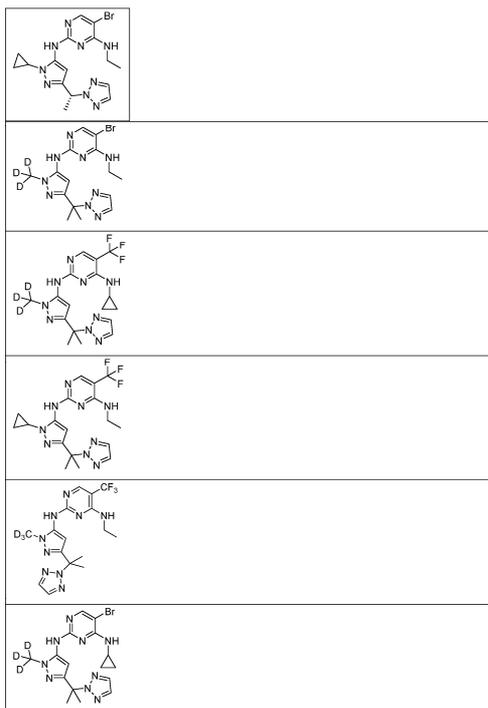
№	Структура
34	
57	
68	
69	

75	
77	
78	
79	
81	
86	

88	
126	
127	
129	
137	<p>(Элюирующийся первым изомер)</p>
138	

	(Элюирующийся вторым изомер)
146	 (Элюирующийся первым изомер)
147	 (Элюирующийся вторым изомер)
157	





или его фармацевтически приемлемая соль, дейтерированный аналог, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

В одном варианте осуществления изобретения, соединение может быть выбрано из соединений табл. 1. Также в раскрытие включены фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, стереоизомеры или смесь стереоизомеров.

3. Способы лечения и применение.

"Лечение" представляет собой подход для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Полезные или желаемые клинические результаты могут включать одно или более из следующих: а) ингибирование заболевания или состояния (например, уменьшение одного или более симптомов, вызванных заболеванием или состоянием, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); б) замедление или остановка развития одного или более клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, предотвращение или замедление ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния, и/или предотвращение или замедление распространения (например, метастаз) заболевания или состояния); и/или с) облегчение заболевания, то есть регрессия клинических симптомов (например, улучшение состояния болезни, обеспечение частичной или полной ремиссии болезни или состояния, повышение эффекта другого лекарственного средства, задержка прогрессирования заболевания, повышая качество жизни и/или увеличивая выживаемость.

"Предотвращение" означает любое лечение заболевания или состояния, которое не приводит к появлению клинических симптомов заболевания или состояния. Соединения могут, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, быть введены субъекту (включая человека), который подвергается риску или имеет семейный анамнез заболевания или состояния.

"Субъект" относится к животным, например млекопитающему (включая человека), который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в данном документе, могут быть полезны при лечении человека и/или ветеринарных применениях. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, субъект представляет собой млекопитающего. В одном варианте осуществления изобретения, субъект представляет собой человека. Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемая соль, дейтерированный аналог, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог означает количество, достаточное для лечения при введении субъекту, чтобы обеспечить терапевтическое преимущество, такое как улучшение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может быть количеством, достаточным для уменьшения симптома заболевания или состояния, как описано в данном документе. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и заболевания, или состояния, подвергаемого лечению, от массы и возраста субъекта, от тяжести заболевания или состояния, и от способа введения, которое может быть легко определено специалистом данного уровня техники.

Способы, описанные в данном документе, могут быть применены к клеточной популяции *in vivo* или *ex vivo*. "In vivo" означает внутри живого индивидуума, как внутри животного, так и человека. В

этом контексте описанные в данном документе способы могут терапевтически применяться к индивидууму. "Ex vivo" означает вне живого индивидуума. Примеры клеточной популяций *ex vivo* включают *in vitro* клеточные культуры и биологические образцы, включая образцы жидкости или ткани, полученные от индивидуумов. Такие образцы могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники. Примеры биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. В этом контексте описанные в данном документе соединения и композиции можно применять для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, соединения и композиции, описанные в данном документе, можно применять *ex vivo* для определения оптимального графика и/или дозирования введения соединения по настоящему изобретению для данного показателя, типа клетки, индивидуума и других параметров. Информация, полученная из такого применения, может использоваться для экспериментальных целей или в клинике для установления протоколов для лечения *in vivo*. Другое применение *ex vivo*, для которого могут быть пригодны соединения и композиции, описанные в данном документе, описаны ниже или станут очевидными для специалистов в данной области техники. Выбранные соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасной или переносимой дозировки для человека или субъектов, не относящихся к человеку. Такие свойства могут быть исследованы с использованием способов, общеизвестных специалистам в данной области техники. LRRK2 принимает участие в переходе от легких когнитивных нарушений к болезни Альцгеймера; леводопа-индуцированной дискинезии (Hurley et al., *Eur. J. Neurosci.*, Vol. 26, 2007, 171-177); нарушениям ЦНС, связанных с пролиферацией и миграцией нейропрогениторных клеток, и регулирование активности LRRK2 может быть полезным для улучшения неврологических результатов после ишемического повреждения и стимулирования восстановления функции ЦНС после повреждения нейронов, такого как ишемический инсульт, черепно-мозговая травма или повреждение спинного мозга (Milosevic et al., *Neurodegen.*, Vol. 4, 2009, 25; см. Zhang et al., *J. Neurosci. Res.* Vol. 88, 2010, 3275-3281); болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза и индуцированной ВИЧ деменции (см. Milosevic et al., *Mol. Neurodegen.*, Vol. 4, 2009, 25); рака почек, молочной железы, предстательной железы (например, солидной опухоли), рака крови и легких, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); лимфомы и лейкемии (см. Ray et al., *J. Immunol.*, Vol. 230, 2011, 109); множественной миеломы (Chapman et al., *Nature*, Vol. 471, 2011, 467-472) папиллярного рака почек и тиреокарциномы; множественной миеломы (Chapman et al., *Nature*, Vol. 471, 2011, 467-472); болезни иммунной системы, включая ревматоидный артрит, аутоиммунную гемолитическую анемию системной красной волчанки, истинную эритроцитарную аплазию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), синдром Эванса, васкулит, буллезные воспаления кожи, сахарный диабет 1-го типа, синдром Шегрена, болезнь Дельвика и воспалительные миопатии (Nakamura et al., *DNA Res.* Vol. 13(4), 2006, 169-183; см. Engeletal., *Pharmacol. Rev.* Vol. 63, 2011, 127-156; Homa-metal., *J. Clin. Neuromuscular Disease*, Vol. 12, 2010, 91-102); анкилозирующего спондилоартрита и инфекции проказы (DAnoyetal., *PLoSGenetics*, Vol. 6(12), 2010, e1001195, 1-5; см., Zhangetal., *N. Eng. J. Med.* Vol. 361, 2009, 2609-2618); альфа-синуклеинопатии, таупатии (см. Lielal., 2010 *Neurodegen. Dis.* Vol. 7, 2010, 265-271); болезни Гоше (см., Westbroeketal., *Trends. Mol. Med.* Vol. 17, 2011, 485-493); таупатии, характеризующиеся гиперфосфорилированием тау-белка, такой как заболевание с аргирофильными зернами, болезни Пика, кортикобазальной дегенерации, прогрессирующего супрануклеарного паралича и унаследованной лобно-височная деменции и паркинсонизма, связанных с хромосомой 17 (см., Goedert, M and Jakes, R, *Biochemica et Biophysica Acta*, Vol. 1739, 2005, 240-250); заболеваний, характеризующихся уменьшением уровней допамина, таких как симптомы отмены/рецидивы, связанные с наркотической зависимостью (см. Rothman et al., *og. Brain Res.*, Vol. 172, 2008, 385); микроглиальных провоспалительных реакций (см. Moehle et al., *J. Neuroscience*, Vol. 32, 2012, 1602-1611); патогенеза болезни Крона (см. Barrett et al., *Nature Genetics*, Vol. 40, 2008, 955-962); и бокового амиотрофического склероза (БАС).

Предполагается, что повышенная активность LRRK2 может быть характерной для БАС. Значительно повышенные уровни мРНК LRRK2 наблюдались в фибробластах пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С (NPC), что указывает на аномальную функцию LRRK2, которая может играть роль в лизосомальных расстройствах.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере, частично LRRK2. В частности, в данном изобретении представлены способы профилактики или лечения расстройства, связанного с LRRK2 у млекопитающего, включающие стадию введения указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения из табл. 1, или терапевтического средства по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, заболевание или состояние, опосредованное, по меньшей мере, частично LRRK2, является нейродегенеративным заболеванием, например, расстройством центральной нервной системы (ЦНС), таким как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), деменция (включая болезнь диффузных телец Леви и сосудистую деменцию), боковой амиотрофический склероз (БАС), возрастная дисфункция памяти, умеренное когнитивное расстройство (например, переход от легкого когнитивного нарушения к болезни Альцгеймера), заболевание с аргирофильными зернами, лизосомальное расстройство (например, болезнь Ниманна-Пика типа С, болезнь Гоше), кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий супрануклеарный паралич, унаследованная лобно-височная деменция с паркинсонизмом, свя-

занная с нарушением в хромосоме 17 (FTDP-17), синдромы отмены/рецидива, связанные с наркотической зависимостью, леводопа-индуцированная дискинезия, болезнь Хантингтона (БХ) и связанная с ВИЧ деменция (HAD). В других вариантах осуществления изобретения, расстройство представляет собой ишемическое заболевание органов, включая, но не ограничиваясь, мозг, сердце, почки и печень. В некоторых других вариантах осуществления, заболевание или состояние, опосредованное, по меньшей мере, частично LRRK2, представляет собой рак. В некоторых конкретных вариантах осуществления, рак представляет собой рак щитовидной железы, почек (включая папиллярный рак почек), молочной железы, легких, крови и рак предстательной железы (например, солидную опухоль), лейкозы (включая острый миелолейкоз (AML)) или лимфомы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, рак представляет собой рак почки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак крови, папиллярный рак щитовидной железы, рак легких, острый миелолейкоз или множественную миелому.

В других вариантах осуществления изобретения, описанные в настоящем изобретении соединения применяют в способах лечения воспалительных заболеваний. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника, такое как болезнь Крона или язвенный колит (как правило, известны вместе как воспалительное заболевание кишечника). В других вариантах осуществления изобретения, воспалительное заболевание представляет собой проказу, боковой амиотрофический склероз, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилоартрит. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, воспалительное заболевание представляет собой проказу, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, боковой амиотрофический склероз, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилоартрит. В других вариантах осуществления изобретения, раскрытые в данном документе соединения применяют в способах лечения рассеянного склероза, системной красной волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии, чистой аплазии эритроцитов, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), синдрома Эванса, васкулитов, буллезных воспалений кожи, сахарного диабета 1 типа, синдрома Шегрена, болезни Девика и воспалительной миопатии.

Другие варианты осуществления включают способы усиления когнитивной памяти субъекта, причем способ включает введение эффективного количества композиции, содержащей соединение из табл. 1 субъекту, нуждающемуся в этом. Другие варианты осуществления включают применение раскрытых в настоящем документе соединений для лечения. Некоторые варианты осуществления включают их применение для лечения нейродегенеративного заболевания, рака или воспалительного заболевания.

В других вариантах осуществления изобретения, предлагаемые в данном документе соединения для применения при лечении болезни Альцгеймера, леводопа-индуцированной дискинезии, болезни Паркинсона, деменции, БАС, рака почки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака крови, папиллярного рака, рака легких, острого миелолейкоза, множественной миеломы, проказы, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, бокового амиотрофического склероза, ревматоидного артрита или анкилозирующего спондилоартрита. В других вариантах осуществления изобретения предусмотрено применение раскрытых в данном документе соединений для изготовления лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания, рака или воспалительного заболевания. В других вариантах осуществления изобретения, предложено применение раскрытых в данном документе соединений для изготовления лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера, леводопа-индуцированной дискинезии, болезни Паркинсона, деменции, бокового амиотрофического склероза, рака почки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака крови, папиллярного рака, рака легких, острого миелолейкоза, множественной миеломы, проказы, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, бокового амиотрофического склероза, ревматоидного артрита или анкилозирующего спондилоартрита. В контексте данного документа термин "травма" относится к физическому повреждению тела, вызванному насилием, несчастным случаем, переломом и т.п. Термин "ишемия" относится к сердечно-сосудистым расстройствам, характеризующимся низким уровнем кислорода, обычно из-за препятствия артериальному кровоснабжению или недостаточного кровотока, приводящего к гипоксии в ткани. Термин "инсульт" относится к сердечно-сосудистым расстройствам, вызванным тромбом или кровотечением в головном мозге, чаще всего вызванным прерыванием потока крови в головном мозге по причине тромба, блокирующего кровеносный сосуд, а в некоторых вариантах осуществления изобретения, раскрытие термина "инсульт" относится к ишемическому инсульту или геморрагическому инсульту. Термин "инфаркт миокарда" относится к сердечно-сосудистым расстройствам, характеризующимся локализованным некрозом, возникающим в результате обструкции кровоснабжения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, настоящее изобретение относится к соединениям для ингибирования гибели клеток, причем соединения проиллюстрированы в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединения настоящего изобретения являются ингибиторами гибели клеток. В любом случае соединения настоящего изобретения предпочтительно оказывают свое действие на ингибирование гибели клеток при концентрации менее чем около 50 микромолей, более предпочтительно при концентрации менее чем около 10 микромолей и наиболее предпочтительно при концентрации менее чем около 1 микромоль.

4. Фармацевтические композиции и способы введения.

Соединения, представленные в данном документе, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в данном документе также представлены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, описанных в данном документе или его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, выбранных из носителей, адъювантов и вспомогательных веществ. Подходящие фармацевтически приемлемые носители могут включать, например, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, соли-булизаторы и адъюванты. Такие композиции получают способом, хорошо известным в фармацевтической области. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Фармацевтические композиции могут быть введены в виде однократной или множественной дозы. Фармацевтическая композиция может быть введена различными способами, включая, например, ректально, буккально, интраназально и трансдермально. В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтическая композиция может вводиться внутриартериальной инъекцией, внутривенно, внутривентриально, парентерально, внутримышечно, подкожно, орально, местно или с помощью ингалятора. Один способ введения представляет собой парентеральное введение, например, путем инъекции. Формы, в которых описанные в данном документе фармацевтические композиции могут быть включены для введения путем инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии, или эмульсии, с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсирами, маннитом, декстрозой или стерильным водным раствором, и аналогичными фармацевтическими носителями.

Пероральное введение может быть еще одним способом введения описанных в данном документе соединений. Введение может осуществляться через, например, капсулы или таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог, активный ингредиент обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или заключают внутри такого носителя, который может быть в виде капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. В случае, если вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, оно может быть в форме твердого, полутвердого или жидкого материала, который действует как носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% мас., активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных инъекционных растворов и стерильных упакованных порошков. Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу.

Композиции могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы.

Композиции, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог могут быть сформулированы таким образом, чтобы обеспечить быстрое, продолжительное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту посредством применения процедур, известных в данной области техники. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотического насоса и растворяющие системы, содержащие резервуары с полимерным покрытием или лекарственные полимерные матричные составы. Трансдермальные пластыри могут использоваться для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединений, описанных в данном документе, в контролируемых количествах. Трансдермальные пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, пульсирующей доставки или доставки в нужный момент фармацевтических агентов.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог. Когда речь идет об этих композициях до придания ей гомогенной лекарственной формы, активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли соединений, описанных в данном документе, могут быть покрыты или иным образом составлены для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество длительного действия, или для защиты от кислой среды желудка. Например, таблетка или пилюля могут включать внутреннюю дозу и внешний дозировочный компонент, причем последний находится в форме оболочки над первым. Данные два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия дезинтеграции в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить интактно в двенадцатиперстную кишку или задерживаться в высвобождении. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут использоваться различные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смесях и порошках. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, композиции вводят перорально или через дыхательные пути для местного или общего действия. В других вариантах осуществления изобретения, композиции в фармацевтически приемлемых растворителях могут быть распылены с использованием инертных газов. Ингаляционные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть прикреплено к дыхательной маске или к дыхательному аппарату с перемежающейся вентиляцией с положительным давлением. Раствор, суспензию или порошковые композиции могут быть введены, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

5. Дозирование.

Конкретная величина дозы соединения по настоящему изобретению для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, способ введения и скорость выведения, комбинацию лекарственного средства и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, проходящего лечение. Например, доза может быть выражена в виде количества миллиграмм описанного в данном документе соединения на килограмм массы тела субъекта (мг/кг). Может быть приемлемой доза в диапазоне около 0,1 и 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, может быть целесообразной доза в диапазоне около 0,1 и 100 мг/кг. В других вариантах осуществления изобретения, может быть целесообразной доза в диапазоне 0,5 и 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, может быть целесообразной доза от около 0,0001 до около 100 мг на кг массы тела в день, от около 0,001 до около 50 мг соединения на кг массы тела или от около 0,01 до около 10 мг соединения на кг массы тела. Нормализация в соответствии с массой тела субъекта особенно полезна при регулировании доз между субъектами с очень разными размерами, например, при применении лекарственного средства, как для детей, так и для взрослых, или при преобразовании эффективной дозы для субъекта, не относящегося к человеку, такого как собака, в дозу, подходящую для человека. Суточная доза также может быть описана как общее количество соединения, описанного в данном документе, для введения в виде одной дозы или на день. Суточная доза соединения из таблицы 1 может составлять от около 1 до 4000 мг, от около 2000 до 4000 мг/день, от около 1 до 2000 мг/день, от около 1 до 1000 мг/день, от около 10 до 500 мг/день, от около 20 до 500 мг/день, от около 50 до 300 мг/день, от около 75 до 200 мг/день или от около 15 до 150 мг/день.

При пероральном введении общая суточная доза для человека может составлять от 1 мг до 1000 мг, между около 1000-2000 мг/сут, между около 10-500 мг/сут, между около 50-300 мг/сут, между около 75-200 мг/сут, или между около 100-150 мг/сут. Соединения настоящего изобретения или их композиции можно вводить один раз, два, три, четыре или более раз в день с использованием любого подходящего способа, описанного выше.

В конкретном варианте осуществления способ включает введение субъекту первоначальной суточной дозы приблизительно от 1 до 800 мг описанного в данном документе соединения и последующее увеличение дозы пошагово до достижения клинической эффективности. Для увеличения дозы пошагово можно использовать увеличения на около 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозировка может быть увеличена ежедневно, через день, дважды в неделю или один раз в неделю.

6. Синтез соединений.

Соединения могут быть получены с использованием описанных в данном документе способов и их обычных модификаций, что будет очевидно с учетом данного раскрытия и способов, хорошо известных в данной области техники. В дополнение к настоящим способам могут быть использованы обычные и известные синтетические способы. Синтез типичных соединений, описанных в данном документе, может быть осуществлен, как описано в следующих примерах. Если возможно, реагенты могут быть приобретены коммерчески, например, от Sigma Aldrich или других поставщиков химических реагентов.

Соединения по данному изобретению могут быть получены с использованием способов, описанных в данном документе, и их обычных модификаций, которые будут очевидны с учетом данного раскрытия и способов, хорошо известных в данной области техники. В дополнение к настоящим способам могут быть использованы обычные и известные синтетические способы. Синтез описанных в данном докумен-

те соединений может быть осуществлен, как описано в следующих примерах. Если возможно, реагенты могут быть приобретены коммерчески, например, от Sigma Aldrich или других поставщиков химических реагентов.

Соединения по данному изобретению могут быть получены из легко доступных исходных соединений, с использованием, например, следующие общих способов и методик. Понятно, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия способа (то есть температуры реакции, время, мольные отношения реагентов, растворители, давления и т. д.), могут быть использованы и другие условия способа, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных реагентов или используемого растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью обычных процедур оптимизации. Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области техники, обычные защитные группы могут быть необходимы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для защиты и снятия защитных групп с определенных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы описаны в Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience и ссылок, цитируемых в данной книге. Кроме того, соединения по данному изобретению могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, при желании такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, то есть в виде индивидуальных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей, обогащенных стереоизомером. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего раскрытия, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены с использованием, например, оптически активных исходных материалов или стереоселективных реагентов, хорошо известных в данной области техники. Альтернативно, рацемические смеси таких соединений можно разделить, например, с помощью хиральной колоночной хроматографии, хиральных растворителей и т.п. Исходные материалы для следующих реакций являются общеизвестными соединениями или могут быть получены известными способами или очевидными модификациями. Например, многие из исходных материалов доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, Висконсин, США), Bachem (Торранс, Калифорния, США), Emka-Chemce или Sigma (Сент-Луис, Миссури, США). Другие могут быть получены с помощью способов или очевидных модификаций, описанных в стандартных справочниках, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

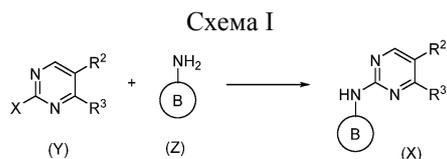
Термины "растворитель", "инертный органический растворитель" или "инертный растворитель" относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описываемой вместе с ним (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран ("ТГФ"), диметилформамид ("ДМФ"), хлороформ, метилхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и тому подобное). Если не указано иное, растворители, используемые в реакциях настоящего раскрытия, являются инертными органическими растворителями, и реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота.

Термин "q.s." означает добавление количества, достаточного для достижения заявленной функции, например, для доведения раствора до желаемого объема (то есть 100%).

Также будет понятно, что в каждой из вышеуказанных схем, добавление любого заместителя может приводить к получению ряда изомерных продуктов (включая, но не ограничиваясь ими, энантиомеры или один или более диастереомеров), любой или все из которых могут быть выделены и очищены с использованием обычных способов. Когда желательны энантиомерно чистые или обогащенные соединения, можно использовать хиральную хроматографию и/или энантиомерно чистые или обогащенные исходные вещества, как обычно используют в данной области техники или как описано в примерах.

Общий синтез.

Следующая Общая реакционная схема I иллюстрирует общий способ получения соединений, описанных в данном документе.

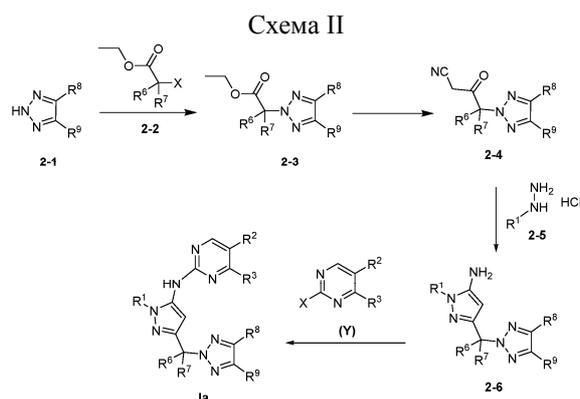


Ссылаясь на общую реакционную схему I, соединения формулы (X) получают посредством сочетания замещенного пиридина формулы (Y) с амином формулы (Z), где R^2 , R^3 , кольцо B и m определены как в любой из приведенных в данном документе формул или как конкретные соединения, приведенные в табл. 1, и X представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой галоген. Соответствующие соединения формулы (Y) или (Z) могут быть получены в соответствии с более конкретными способами, описанными в последующих примерах, или способами, извест-

ными специалисту в данной области техники. Сочетание соединений формулы (Y) и (Z) в присутствии кислоты приводит к соединению формулы (X). В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой толуолсульфоновую кислоту или трифторуксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления сочетание соединений формулы (Y) и (Z) в присутствии основания приводит к соединению формулы (X). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой триэтиламин.

В одном варианте осуществления предлагается способ получения соединения формулы (X), включающий сочетание соединения формулы (Y) с соединением формулы (Z) в условиях получения соединения формулы (X), где R^1 , R^2 , R^3 , кольцо В и m определены как в любой из приведенных в данном документе формул, или как конкретные соединения, приведенные в табл. 1, и X представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой галоген. Когда амины формулы (Z) коммерчески недоступны, они могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов. Например, в некоторых вариантах осуществления амины формулы (Z) могут быть получены посредством восстановления соответствующего нитросоединения. Амины формулы (Z) обычно функционируют до сочетания с замещенным пиримидином формулы (Y). Когда желателен определенный стереоизомер (например, цис- или транс-стереоизомер формулы III, IIIA или IIIB), может быть получен один единственный стереоизомер соответствующего амина до сочетания с замещенным пиримидином формулы (Y). Каждый из цис- и транс-стереоизомеров может быть получен посредством избирательного инвертирования стереохимии до установки цианогруппы на циклобутильном кольце. В некоторых вариантах осуществления амины формулы (Z) получают посредством реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием соответственно функционализированных исходных материалов. Дальнейшая функционализация или взаимопревращение функциональных групп могут быть выполнены до или после реакции циклоприсоединения.

В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы Ia могут быть получены в соответствии со схемой II.



Ссылаясь на общую реакционную схему II, соединения формулы (2-3) могут быть получены посредством сочетания соответствующим образом замещенного триазола (2-1) с соответствующим образом замещенным сложным эфиром (2-2). Превращение сложного эфира соединения (2-3) в α -цианокетон (2-4) может быть осуществлено в условиях реакции замещения с использованием сильного основания (например, бутиллития) и ацетонитрила. Приведение в контакт соединения (2-4) с соответствующим образом замещенным гидразином (2-5) или его солью приводит к амину формулы (2-6). Сочетание амина формулы (2-6) с соответствующим образом замещенным пиримидином формулы (Y) может быть осуществлено согласно схеме I, приводя таким образом к соединению формулы Ia.

Примеры

Следующие примеры включены для демонстрации конкретных вариантов осуществления раскрытия. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что способы, описанные в последующих примерах, представляют собой способы, которые хорошо функционируют в настоящем раскрытии, и, следовательно, можно считать, что они представляют собой конкретные способы настоящего раскрытия. Однако специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия следует понимать, что конкретные варианты осуществления, которые раскрыты в данном документе и в результате которых получают тот же или подобный результат, не отступают от сущности и объема раскрытия. Общие экспериментальные способы:

Все чувствительные к влаге реакции проводили в предварительно высушенной в сушильном шкафу, или с помощью пламени горелки, и в атмосфере азота стеклянной посуде. Все химические реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без изменений, если не указано иное. Реакции перемешивали посредством магнитных мешалок и контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на 250 мкм предварительно покрытых силикагелем пластинах, и визуализировали либо УФ, либо в йодной камере. Колоночную флэш-хроматографию проводили с использованием силикагеля (100-200 меш). Химические сдвиги указаны относительно хлороформа (δ 7,26), метанола (δ 3,31) или ДМСО (52.50) для ^1H ЯМР. Анализ ВЭЖХ проводили на системе ВЭЖХ Shimadzu 20AB с детекто-

ром фотодиодной матрицы и колонкой Luna-C18 (2) 2,0×50 мм, 5 мкм со скоростью потока 1,2 мл/мин и градиентом растворителя. Мобильная фаза А (МФА, H₂O + 0,037% (об./об.) ТФУ). Мобильная фаза В (МФВ, ACN + 0,018% (об./об.) ТФУ) (0,01 мин, 10% МФВ; 4 мин, 80% МФВ; 4,9 мин, 80% МФВ; 4,92 мин, 10% МФВ; 5,5 мин, 10% МФВ). ЖХМС детектировали при 220 и 254 нм или с помощью обнаружения испарительного светорассеяния (ELSD), а также с помощью положительной ионизации электрораспылением (МС). Полупрепаративная ВЭЖХ выполнялась с помощью либо кислых, либо нейтральных условий. Кислые условия: Luna C18 100×30 мм, 5 мкм; МФА: HCl/H₂O = 0,04%, или муравьиная кислота/H₂O = 0,2% (об./об.); МФВ: ACN. Нейтральные условия: Waters Xbridge 150×25, 5 мкм; МФА: 10 mM NH₄HCO₃ в H₂O; МФВ: ACN. Градиент для обоих условий: от 10% МФВ до 80% МФВ в течение 12 минут при скорости потока 20 мл/мин, затем 100% МФВ в течение 2 мин, 10% МФВ в течение 2 мин, УФ-детектирование. Анализ СФХ проводили на аналитической СФХ-системе Thar с детектором УФ/вид.свет и серией хиральных колонок 4,6×100 мм, 3мкм, включая AD-3, AS-H, OJ-3, OD-3, AY-3 и IC-3, со скоростью потока 4 мл/мин и градиентом растворителя. Мобильная фаза А (МФА, CO₂). Мобильная фаза В (МФВ, MeOH + 0,05% (об./об.) ИПС) (0,01 мин, 10% МФВ; 3 мин, 40% МФВ; 3,5 мин, 40% МФВ; 3,56-5 мин, 10% МФВ). Препаративную СФХ проводили на препаративной СФХ-системе Thar 80 с детектором УФ/вид.свет и серией хиральных препаративных колонок 30×250 мм, 5 мкм, включая AD-H, AS-H, OJ-H, OD-H, AY-H и IC-H, со скоростью потока 65 мл/мин и градиентом растворителя. Мобильная фаза А (МФА, CO₂). Мобильная фаза В (МФВ, MeOH + 0,1% (об./об.) NH₃H₂O) (0,01 мин, 10% МФВ; 5 мин, 40% МФВ; 6 мин, 40% МФВ; 6,1-10 мин, 10% МФВ).

Соединения называли с использованием ChemBioDraw Ultra 13.0 или Chemaxon.

Получение соединений.

В случаях, когда подготовка исходных материалов не описана, они являются коммерчески доступными, известными в литературе или легко получаемыми специалистами в данной области техники с использованием стандартных методик. Когда указано, что соединения получают аналогично более ранним примерам или промежуточным соединениям, специалисту в данной области техники должно быть понятно, что время реакции, количество эквивалентов реагентов и температура могут быть модифицированы для каждой конкретной реакции и что может быть необходимо или желательно использовать отличные способы обработки или очистки. Когда реакции проводятся с использованием микроволнового облучения, используется микроволновый инструмент Biotage Initiator. Фактическая подаваемая мощность изменяется в течение реакции, для поддержания постоянной температуры.

Пример 1. Синтез N4-этил-N2-[1-(3-изоцианоциклобутил)-5-метилпиразол-4-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина (26).

3-(Бензилокси)циклобутанол.

К перемешиваемому раствору 3-бензилоксициклобутанона (125 г, 709,38 ммоль) в MeOH (1,5 л) добавляли NaBH₄ (26,84 г, 709,38 ммоль) порциями при -20°C в атмосфере N₂ в течение 4 часов. После добавления, смеси давали нагреться до 25°C и перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли воду (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. (Две партии такого же масштаба объединяли для обработки.) Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=6:1) с получением (1S, 3S)-3-(бензилокси)циклобутанола в виде бесцветного масла.

1-(3-(Бензилокси)циклобутил)-4-нитро-1H-пиразол.

К смеси (1S, 3S)-3-(бензилокси)циклобутанола (250 г, 1,40 моль) и 4-нитро-1H-пиразола (158,3 г, 1,40 моль) в ТГФ (5 л) добавляли PPh₃ (477,37 г, 1,82 моль) и DIAD (368,02 г, 1,82 моль, 353,87 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с PE:EtOAc = 2:1 (2 л) и фильтровали. Отфильтрованную лепешку промывали PE:EtOAc=2:1 (2×1 л) и объединенный фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 6:1) с получением 1-((1R,3R)-3-(бензилокси)циклобутил)-4-нитро-1H-пиразола в виде белого твердого вещества. ЖХМС: ВУ 0,851 мин, m/z = 274,2 [M + H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,29-7,41 (м, 5H), 4,92-4,99 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,41-4,47 (м, 1H), 2,63-2,84 (м, 4H).

1-(3-(Бензилокси)циклобутил)-5-хлор-4-нитро-1H-пиразол.

К раствору 1-((1R,3R)-3-(бензилокси)циклобутил)-4-нитро-1H-пиразола (80 г, 292,73 ммоль) в ТГФ (1,6 л) добавляли LiHMDS (1 M, 567,90 мл) по каплям при -75°C в атмосфере N₂ в течение 1 часа. После добавления смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли по каплям при -78°C раствор 1,1,1,2,2,2-гексахлорэтана (83,16 г, 351,28 ммоль) в ТГФ (200 мл), смесь перемешивали при -78 °C и перемешивали в течение 1 часа. Смесь выливали в водный раствор NH₄Cl (1,5 л). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (1 л), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1) с получением 1-((1R,3R)-3-(бензилокси)циклобутил)-5-хлор-4-нитро-1H-пиразола в

виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (с, 1H), 7,29-7,41 (м, 5H), 5,16-5,24 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,42-4,47 (м, 1H), 2,81-2,89 (м, 2H), 2,61-2,70 (м, 2H).

1-(3-(Бензилокси)циклобутил)-5-метил-4-нитро-1H-пиразол.

К смеси 1-((1R,3R)-3-(бензилокси)циклобутил)-5-хлор-4-нитро-1H-пиразола (65 г, 211,22 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (212,12 г, 844,90 ммоль, 235,69 мл) и Na_2CO_3 (44,78 г, 422,45 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 л) и H_2O (150 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (27,6 г, 33,80 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2 . Затем смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 40 часов. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в PE:EtOAc = 2:1 (2 л), затем добавляли безводный Na_2SO_4 (100 г), целит (100 г) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через слой целита. Отфильтрованную лепешку промывали PE:EtOAc = 2:1 (2×1 л) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1) с получением 1-((1R,3R)-3-(бензилокси)циклобутил)-5-метил-4-нитро-1H-пиразола в виде белого твердого вещества. ЖХМС: ВУ 0,844 мин, $m/z = 288,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

3-(5-Метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)циклобутанол.

К раствору 1-((1R,3R)-3-(бензилокси)циклобутил)-5-метил-4-нитро-1H-пиразола (59,5 г, 207,09 ммоль) в ДХМ (1,2 л) добавляли BCl_3 (1 М, 621,27 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь выливали в ледяную воду (600 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×600 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным раствором NaHCO_3 (500 мл), водным насыщенным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. (Четыре партии такого же масштаба объединяли для обработки). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 1:1) с получением (1R,3R)-3-(5-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)циклобутанола в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (уш.д, $J=4,63$ Гц, 1H), 4,98-5,03 (м, 1H), 4,70-4,82 (м, 1H), 2,85-2,97 (м, 2H), 2,59-2,66 (м, 3H), 2,47-2,58 (м, 2H), 2,38 (уш.с, 1H).

1-(3-Йодоциклобутил)-5-метил-4-нитро-1H-пиразол.

К смеси (1R,3R)-3-(5-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)циклобутанола (70 г, 354,99 ммоль), PPh_3 (139,66 г, 532,49 ммоль) и имидазола (36,25 г, 532,49 ммоль) в ТГФ (1,2 л) добавляли по каплям раствор I_2 (135,15 г, 532,49 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . После этого смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь выливали в ледяную воду (500 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1) с получением 1-((1R,3R)-3-йодциклобутил, CDCl_3) δ 8,14 (с, 1H), 4,61-4,83 (м, 1H), 4,12-4,34 (м, 1H), 3,09-3,36 (м, 4H), 2,61 (с, 3H).

3-(5-Метил-4-нитропиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрил.

К раствору 1-(3-йодциклобутил)-5-метил-4-нитропиразола (2 г, 6,51 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли KCN (2,5 г, 39,06 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 2 дней. Смесь разбавляли водой (60 мл), экстрагировали EtOAc (4×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×50 мл), водным насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 1:0 до 1:1) с получением 3-(5-метил-4-нитропиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрила в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ВУ 1,066 мин, $m/z = 207,3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,16 (с, 1H), 5,11 (квин, $J=7,81$ Гц, 1H), 3,32-3,47 (м, 1H), 3,08-3,21 (м, 2H), 2,85-2,95 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,59 (с, 1H).

3-(4-Амино-5-метилпиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрил.

К смеси 3-(5-метил-4-нитропиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (200 мг, 969,93 мкмоль), NH_4Cl (259 мг, 4,85 ммоль) в смеси EtOH (4,8 мл) и H_2O (1,2 мл) добавляли Fe (270 мг, 4,85 ммоль) при 15°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (10×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3-(4-амино-5-метилпиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрила. ЖХМС: ВУ 0,101 мин, $m/z = 177,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

2-Хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин.

К раствору 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (70 г, 322,61 ммоль) в ТГФ (1,4 л) добавляли раствор этиламина (32 г, 709,74 ммоль, 46,37 мл) в ТГФ (100 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 в течение 1 часа. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с ДХМ (200 мл) и фильтровали. Фильтрат перекристаллизовывали из n-гептана (600 мл) и МТБЭ (400 мл). Осажденной фазой было сиропообразное вещество. Жидкость отбрасывали. Сиропообразное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 20:1) с получением 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,22-8,27 (м, 1H), 5,40 (уш.с, 1H), 3,56-3,65 (м, 2H), 1,29 (т, $J=7,22$ Гц, 3H). ВЭЖХ: ВУ: 2,68 мин.

N4-Этил-N2-[1-(3-изоцианоциклобутил)-5-метилпиразол-4-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин.

Смесь 1-(3-изоцианоциклобутил)-5-метилпиразол-4-амина (170 мг, 964,70 мкмоль), 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амина (217 мг, 964,70 мкмоль), p-TsOH·H₂O (55 мг, 289,41 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), водным насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 15:1) с получением N4-этил-N2-[1-(3-изоцианоциклобутил)-5-метилпиразол-4-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8,10 (с, 1H), 7,65-7,93 (м, 1H), 6,15-6,60 (м, 1H), 4,91-5,15 (м, 2H), 3,44-3,55 (м, 2H), 3,23-3,35 (м, 1H), 3,07-3,21 (м, 2H), 2,75-2,89 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,61 (уш.с, 1H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H). ВЭЖХ: ВУ: 1,73 мин. МС: m/z = 366,2 [M+H]⁺.

Пример 2 Синтез [9] N4-этил-N2-[1-(²H₃метил-3-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропан-2-ил]-1H-пиразол-5-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина (34).

Этил-2-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропаноат.

К смеси 2H-триазола (20 г, 289,56 ммоль) в ДМФ (200 мл) добавляли t-BuOK (48,74 г, 434,34 ммоль) при 0°C. После добавления, при 0°C по каплям добавляли этил-2-бром-2-метилпропаноат (78,63 г, 434,34 ммоль), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь выливали в ледяную воду (70 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (2×200 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 3:1) с получением этил-2-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноата и изомера этил-2-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноата. ЖХМС: ВУ 0,565 мин, m/z = 184,1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,64 (с, 2H), 4,12-4,18 (м, 2H), 1,95 (с, 6H), 1,18 (т, J=7,28 Гц, 3H). Нежелательный изомер, этил-2-метил-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноат. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,70 (д, J=6,40 Гц, 2H), 4,14-4,19 (м, 2H), 1,94 (с, 6H), 1,20 (т, J=7,28 Гц, 3H).

4-Метил-3-оксо-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пентаннитрил.

К смеси MeCN (96,88 мг, 2,36 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M, 0,94 мл) при -78°C в атмосфере N₂. Спустя 0,5 ч по каплям добавляли этил-2-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-1-ил)пропаноат (200 мг, 2,36 ммоль) в течение 1 ч при -78°C, перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и перемешивали в течение 5 мин. pH смеси доводили до pH 5-6 с помощью HCl (1 M). Водную фазу экстрагировали этилацетатом EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1 до 1:1) с получением 4-метил-3-оксо-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пентаннитрила. ЖХМС: ВУ 0,945 мин, m/z = 179,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,76 (с, 1H), 3,11 (с, 2H), 1,90 (с, 6H).

1-(²H₃)Метил-3-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропан-2-ил]-1H-пиразол-5-амин.

К раствору 2 (250 мг, 1,4 ммоль), тридейтерометилгидразина (512,4 мг, 4,2 ммоль 2HCl, 3 экв.) в EtOH (20 мл) добавляли по каплям ТЭА (992 мг, 9,8 ммоль, 1,36 мл, 7 экв.) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(²H₃)метил-3-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропан-2-ил]-1H-пиразол-5-амина. ЖХМС: ВУ 0,236 мин, m/z = 210,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,61 (с, 1H), 5,25 (с, 1H), 3,39 (уш.с, 1H), 2,05 (с, 3H).

N4-Этил-N2-[1-(²H₃)метил-3-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропан-2-ил]-1H-пиразол-5-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин.

К раствору 1-(²H₃)метил-3-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропан-2-ил]-1H-пиразол-5-амина (100 мг, 477,85 мкмоль) и 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амина (107,8 мг, 477,85 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли p-TsOH (24,69 мг, 143,36 мкмоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H₂O (5 мл) и pH доводили до pH 8-9 с помощью водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (PE:EtOAc = 1:1) и растиражем с n-гептаном с получением N4-этил-N2-[1-(²H₃)метил-3-[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропан-2-ил]-1H-пиразол-5-ил]-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8,10 (с, 1H), 7,62 (с, 2H), 6,73 (уш.с, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,15 (уш.с, H), 3,35-3,44 (м, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,18-1,21 (т, J=7,28 Гц, 3H). ВЭЖХ: ВУ 2,24 мин, m/z: 399,2 [M+H]⁺.

Пример 3. Синтез N2-[2-циклопропил-5-[1-метил-1-(триазол-2-ил) этил]пиразол-3-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин (78).

4-Метил-3-оксо-4-(триазол-2-ил)пентаннитрил.

К смеси 2Н-триазола (20 г, 289,56 ммоль) в ДМФ (200 мл) добавляли t-BuOK (48,74 г, 434,34 ммоль) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. После добавления, по каплям добавляли метил-2-бром-2-метилпропаноат (78,63 г, 434,34 ммоль, 56,16 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Остаток выливали в ледяную воду (700 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (2×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1 до 3:1) с получением метил-2-метил-2-(триазол-2-ил)пропаноата в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,649 (с, 2H), 3,701 (с, 3H), 1,963 (с, 6H).

4-Метил-3-оксо-4-(триазол-2-ил)пентаннитрил.

К раствору CH₃CN (485,21 мг, 11,82 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М, 4,73 мл) при -78°C в течение 10 мин. После добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 50 мин и затем по каплям добавляли метил-2-метил-2-(триазол-2-ил)пропаноат (1 г, 5,91 ммоль) при -78°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл), pH доводили до pH 5-6 с помощью HCl (1н.) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1 до 1:1) с получением 4-метил-3-оксо-4-(триазол-2-ил)пентаннитрила в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,761 (с, 2H), 3,106 (с, 2H), 1,904 (с, 6H).

2-Циклопропил-5-[1-метил-1-(триазол-2-ил)этил]пиразол-3-амин.

К смеси 4-метил-3-оксо-4-(триазол-2-ил)пентаннитрила (400 мг, 2,24 ммоль) и дигидрохлорида циклопропилгидразина (974,6 мг, 6,72 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли HCl (12 М, 560 мкл) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали. Остаток выливали в водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (PE:EtOAc = 1/1) с получением 2-циклопропил-5-[1-метил-1-(триазол-2-ил)этил]пиразол-3-амина в виде желтого масла. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,756-7,722 (д, J=13,6 Гц, 1H), 7,616 (с, 1H), 2,041 (с, 6H), 1,139-1,100 (м, 2H), 1,022-1,004 (м, 2H).

N2-[2-Циклопропил-5-[1-метил-1-(триазол-2-ил)этил]пиразол-3-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин.

Смесь 2-циклопропил-5-[1-метил-1-(триазол-2-ил)этил]пиразол-3-амина (77 мг, 331,5 мкмоль), 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амина (74,79 мг, 331,5 мкмоль) и p-TsOH·H₂O (31,53 мг, 165,75 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, PE:EtOAc = 1:1) и дальнейшей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (ФА) с получением N2-[2-циклопропил-5-[1-метил-1-(триазол-2-ил)этил]пиразол-3-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,13 (с, 1H), 7,62 (с, 2H), 7,30 (уш.с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,18 (уш.с, 1H), 3,38-3,47 (м, 2H), 3,24 (тт, J=3,59, 6,95 Гц, 1H), 2,10 (с, 6H), 1,24 (т, J=7,22 Гц, 3H), 1,09-1,21 (м, 4H). ВЭЖХ: ВУ 2,61 мин. МС: m/z: 422,3 [M+H]⁺.

Пример 4. Синтез (3S)- и (3R)-3-[1-циклопропил-5-[4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-3-ил]-3-метил-тетрагидрофуран-2-она (143 и 144).

трет-Бутил N-(1-метилциклопропил)карбамат.

К смеси натрия (5,34 г, 232,32 ммоль) в диэтилкарбонате (50 мл) добавляли раствор тетрагидрофуран-2-она (20 г, 232,32 ммоль) в диэтилкарбонате (25 мл) при 100°C в течение периода 3 ч. Смесь охлаждали до 20°C и гасили с помощью ледяного насыщенного водного раствора NH₄Cl, затем доводили pH до pH 5 посредством добавления 1н. HCl. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1 до 0:1) с получением этил-2-оксотетрагидрофуран-3-карбоксилата в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4,49 (тд, J=8,47, 5,52 Гц, 1H), 4,34 (дт, J=8,69, 7,45 Гц, 1H), 4,24-4,30 (м, 2H), 3,55 (дд, J=9,35, 7,59 Гц, 1H), 2,69 (дкв, J=13,07, 7,57 Гц, 1H), 2,51 (дддд, J=13,08, 9,32, 7,59, 5,52 Гц, 1H), 1,32 (т, J=7,09 Гц, 3H).

Этил 3-метил-2-оксо-тетрагидрофуран-3-карбоксилат.

К раствору этил 2-оксотетрагидрофуран-3-карбоксилата (6,9 г, 43,63 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли NaN (1,92 г, 47,99 ммоль, 60% чистоты) при 0°C в течение 30 мин. После добавления смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин и затем по каплям добавляли MeI (9,29 г, 65,45 ммоль, 4,07 мл) при

0°C в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10,5 часов. Смесь выпливали в водный насыщенный раствор NH_4Cl при 0°C и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{PE:EtOAc} = 20:1$ до 1:1) с получением этил 3-метил-2-оксо-тетрагидрофуран-3-карбоксилата в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 4,32-4,44 (м, 2H) 4,24 (кв, $J=7,20$ Гц, 2H), 2,76 (ддд, $J=13,01, 7,06, 4,19$ Гц, 1H) 2,20 (дт, $J=13,23, 8,38$ Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,30 (т, $J=7,17$ Гц, 3H).

3-(3-Метил-2-оксо-тетрагидрофуран-3-ил)-3-оксопропаннитрил.

К раствору CH_3CN (1,2 г, 30,03 ммоль, 1,58 мл) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ (12,01 мл, 2,5 М) при -78°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . После добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Смесь суспензии добавляли по каплям к раствору этил 3-метил-2-оксо-тетрагидрофуран-3-карбоксилата (4,7 г, 27,30 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°C в течение 30 мин. Полученную смесь нагревали до -40°C и перемешивали при -40°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl при 0°C, а затем доводили рН до рН=4-5 с помощью 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(3-метил-2-оксо-тетрагидрофуран-3-ил)-3-оксопропаннитрила в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 4,29-4,46 (м, 2H), 3,79-4,12 (м, 2H), 3,03 (ддд, $J=13,40, 7,55, 6,17$ Гц, 1H), 2,10 (дт, $J=13,73, 7,14$ Гц, 1H), 1,60 (с, 3H).

3-(5-Амино-1-циклопропилпиразол-3-ил)-3-метил-тетрагидрофуран-2-он.

Смесь 3-(3-метил-2-оксо-тетрагидрофуран-3-ил)-3-оксопропаннитрила (200 мг, 1,2 ммоль) и соли дигидрохлорида циклопропилгидразина (174 мг, 1,2 ммоль) в $i\text{-PrOH}$ (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . рН реакционного раствора доводили до рН 7 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 , и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические слои объединяли, промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ ($\text{ДХМ:MeOH} = 10:1$), получая 3-(5-амино-1-циклопропилпиразол-3-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-он в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 5,47 (с, 1H), 4,24-4,41 (м, 2H), 3,76-3,94 (уш.с, 2H), 3,04-3,14 (м, 1H), 2,89-3,02 (м, 1H), 2,12-2,28 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 0,95-1,04 (м, 4H).

(3S) и (3R) $\text{N}2\text{-}[5\text{-Циклопропил-1-[3-(триазол-2-ил)циклобутил]пиразол-4-ил]-\text{N}4\text{-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин}$.

К раствору 3-(5-амино-1-циклопропилпиразол-3-ил)-3-метил-тетрагидрофуран-2-она (90 мг, 406,76 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин (91,77 мг, 406,76 мкмоль) и $p\text{-TsOH}$ (14,01 мг, 81,35 мкмоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 10 часов. рН реакционного раствора доводили до рН 7 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические слои объединяли, промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ ($\text{PE:EtOAc} = 1:1$) с получением смесей энантиомеров, которую разделяли с помощью СФХ.

Элюирующийся первым изомер: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 8,09 (с, 1H), 7,16 (уш.с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,17 (уш.с, 1H), 4,20-4,32 (м, 2H), 3,48-3,57 (м, 2H), 3,12-3,20 (м, 1H), 2,93 (ддд, $J=12,58, 6,49, 4,02$ Гц, 1H), 2,19 (дт, $J=12,58, 8,52$ Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,24 (т, $J=7,22$ Гц, 3H), 1,02-1,13 (м, 4H). ВЭЖХ: ВУ: 2,33 мин. МС: $m/z: 411,2 [\text{M}+\text{H}]^+$. Элюирующийся вторым изомер: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 8,17 (д, $J=0,75$ Гц, 1H), 7,28 (уш.с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,26 (уш.с, 1H) 4,28-4,42 (м, 2H), 3,55-3,66 (м, 2H), 3,17-3,28 (м, 1H), 3,01 (ддд, $J=12,61, 6,46, 4,02$ Гц, 1H), 2,26 (дт, $J=12,55, 8,47$ Гц, 1H), 1,53-1,64 (м, 3H), 1,32 (т, $J=7,22$ Гц, 3H), 1,10-1,21 (м, 5H). ВЭЖХ: ВУ: 2,33 мин. МС: $m/z: 411,2[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5. Синтез 1-(1-циклопропил-5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-он (153).

1-Циклопропил-1H-пиразол-3,5-диамин.

Смесь пропандинитрила (6,15 г, 93,09 ммоль) и циклопропилгидразина (9 г, 62,06 ммоль, соли 2HCl) в $i\text{-PrOH}$ (10 мл) нагревали при 105°C в течение 5 часов. Реакционный раствор охлаждали до 0°C, рН доводили до рН 7 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 , концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{ДХМ:MeOH} = 30:1$ до 10:1), получая 1-циклопропилпиразол-3,5-диамин в виде коричневого сиропа. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 4,88 (с, 1H), 3,80 (уш.с, 2H), 2,98 (тт, $J=6,89, 3,47$ Гц, 1H), 2,84 (уш.с, 2H), 1,05 (дкв, $J=7,86, 3,70$ Гц, 2H), 0,93-1,00 (м, 2H).

N-(5-Амино-1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-хлорбутанамид.

К раствору 1-циклопропилпиразол-3,5-диамина (2,25 г, 16,28 ммоль) и ТЭА (3,29 г, 32,56 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли по каплям 4-хлорбутаноилхлорид (2,07 г, 14,65 ммоль) при 0°C в течение 30

мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали ДХМ: i-PrOH (об.:об. = 3:1, 3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1 до 0:1), получая N-(5-амино-1-циклопропилпиразол-3-ил)-4-хлорбутанамид в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,97 (уш.с, 1H), 5,94 (с, 1H), 3,90 (уш.с, 2H), 3,63 (т, J=6,21 Гц, 2H), 3,08 (тт, J=6,82, 3,59 Hz, 1H), 2,49 (т, J= 7,09 Hz, 2H), 2,16 (квин., J= 6,62 Hz, 2H), 0,93-1,13 (м, 4H).

1-(5-Амино-1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-он.

К раствору N-(5-амино-1-циклопропилпиразол-3-ил)-4-хлорбутанамид (1,3 г, 5,36 ммоль) в ТГФ (390 мл) добавляли NaNH (536 мг, 13,40 ммоль, 60% чистоты) при 0°C в течение 10 мин. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и затем перемешивали при 15°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NH₄Cl (100 мл) при 0°C и затем экстрагировали ДХМ: i-PrOH (об.:об. = 3:1,3× 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 10:1 до 0:1), получая 1-(5-амино-1-циклопропилпиразол-3-ил)пирролидин-2-он в качестве почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 6,10 (с, 1H), 3,89 (т, J=7,06 Гц, 4H), 3,10 (тт, J=6,86, 3,61 Гц, 1H), 2,52 (т, J=8,05 Гц, 2H), 2,11 (квин, J=7,61 Гц, 2H), 1,06-1,12 (м, 2H), 1,00-1,06 (м, 2H).

1-(1-Циклопропил-5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-он.

К раствору 1-(5-амино-1-циклопропилпиразол-3-ил)пирролидин-2-она (180 мг, 872,77 мкмоль) и 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин (197 мг, 872,77 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли p-TsOH. H₂O (45 мг, 261,83 мкмоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и доводили pH до pH 8-9 с помощью водного раствора NaHCO₃ (10 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (FA) с получением 1-(1-циклопропил-5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-3-ил) пирролидин-2-он. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8,16 (с, 1H), 7,35 (уш.с, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,27 (уш.с, 1H), 3,93 (т, J=7,06 Гц, 2H), 3,62-3,73 (м, 2H), 3,19-3,27 (м, 1H), 2,56 (т, J=8,16 Гц, 2H), 2,09-2,20 (м, 2H), 1,34 (т, J=7,28 Гц, 3H), 1,15-1,20 (м, 2H), 1,09-1,15 (м, 2H). ВЭЖХ: ВУ 2,11 мин. MS: m/z: 396,2 [M+H]⁺.

Пример 6. Синтез N2-[3-циклопропил-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)пиразол-4-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин (110).

3-(3-Циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)тиетан 1,1-диоксид.

К смеси 3-циклопропил-4-нитро-1H-пиразола (500 мг, 3,26 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли NaNH (156 мг, 3,91 ммоль, чистоту 60%) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин, затем обрабатывали 1,1-диоксан-3-бромтиетаном (1,01 г, 3,26 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 15,5 часов. Смесь выливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (3×15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 1:0 до 3:1) с получением 3-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)тиетан 1,1-диоксида в виде желтого масла.

3-Циклопропил-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)пиразол-4-амин.

К раствору 3-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)тиетан 1,1-диоксида (160 мг, 621,91 мкмоль) в EtOH (8 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Fe (174 мг, 3,11 ммоль) и NH₄Cl (166 мг, 3,11 ммоль, 108,71 мкл) при 20°C. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали смесью растворителей ДХМ и MeOH (10 мл, 10:1), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-циклопропил-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)пиразол-4-амин в виде коричневого масла.

N2-[3-Циклопропил-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)пиразол-4-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин.

К раствору 3-циклопропил-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)пиразол-4-амин (100 мг, 439,99 мкмоль) и 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин (99 мг, 439,99 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли p-TsOH (15 мг, 88 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. pH смеси доводили до pH 7 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральной) с получением N2-[3-циклопропил-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)пиразол-4-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (уш.с, 1H), 6,62-7,03 (м, 1H), 5,15 (уш.с, 1H), 5,07 (уш.с, 1H), 4,66 (уш.с, 2H), 4,58 (уш.с, 2H), 3,58 (уш.д, J=5,90 Гц, 2H), 1,67-1,78 (м, 1H), 1,32 (уш.т, J=6,78 Гц, 3H), 0,91-0,98 (м, 2H), 0,81-0,90 (м, 2H). ВЭЖХ: ВУ: 1,92 мин. MS: m/z = 417,2 [M+H]⁺.

Пример 7. Синтез (1R, 5S)-1-[1-циклопропил-5-[[4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-3-ил]-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-он (162).

Метил (1R,5S)-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоксилат.

Na (8,27 г, 359,52 ммоль) добавляли в MeOH (500 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов до растворения Na. Добавляли диметилпропандиоат (50 г, 378,44 ммоль) при 0°C, затем через 30 мин (2S)-2-(хлорметил)оксиран (31,51 г, 340,6 ммоль) добавляли при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток выливали в ледяную воду (100 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:1-5:1), получая метил (1R,5S)-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоксилат в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4,35 (дд, J=9,37, 4,74 Гц, 1H), 4,18 (д, J=9,48 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,33-3,40 (м, 1H), 2,74 (дт, J=7,94, 5,18 Гц, 1H), 2,07 (дд, J=7,94, 4,85 Гц, 1H), 1,39 (т, J=5,07 Гц, 1H).

3-Оксо-3-[(1R, 5S)-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-ил]пропаннитрил.

К смеси MeCN (1,45 г, 35,22 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (2,5 M, 14,09 мл) при -78°C в атмосфере N₂. Через 1 ч смесь добавляли к раствору метил (1R,5S)-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоксилата (5 г, 32,02 ммоль) в ТГФ (30 мл) 78°C, затем смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Смесь выливали в водный раствор NH₄Cl (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин и доводили pH до 3 с помощью разбавленной HCl (1н.). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:MTBE = 50:1 до 0:1) с получением 3-оксо-3-[(1R, 5S)-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-ил]пропаннитрила в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4,25-4,47 (м, 3H), 4,03-4,15 (м, 1H), 3,02 (дт, J=7,99, 5,26 Гц, 1H), 2,19 (дд, J=8,16, 4,41 Гц, 1H), 1,58-1,65 (м, 1H).

(1R,5S)-1-(5-Амино-1-циклопропилпиразол-3-ил)-3-оксабицикло [3.1.0]гексан-2-он.

К смеси 3-оксо-3-[(1R, 5S)-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.0] гексан-1-ил]пропаннитрила (800 мг, 4,84 ммоль) в i-PrOH (20 мл) добавляли циклопропилгидразин дигидрохлорид (632,28 мг, 4,36 ммоль) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Смесь выливали в водный раствор NaHCO₃ (50 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали ДХМ/MeOH (3:1, 3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ:MeOH = 20:1) с получением (1R,5S)-1-(5-амино-1-циклопропилпиразол-3-ил)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она в виде коричневого масла. ЖХМС: ВУ 0,370 мин, m/z = 220,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 5,76 (с, 1H), 4,38 (дд, J=9,15, 4,74 Гц, 1H), 4,20 (д, J=9,26 Гц, 1H) 3,83(уш.с, 2H), 3,06 (тт, J=6,89, 3,58 Гц, 1H), 2,61 (дт, J=7,72, 4,63 Гц, 1H), 1,81 (дд, J=7,72, 4,41 Гц, 1H), 1,24 (т, J=4,74 Гц, 1H), 0,94-1,11 (м, 4H).

(1R,5S)-1-[1-Циклопропил-5-[[4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-3-ил]-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-он.

К смеси (1R,5S)-1-(5-амино-1-циклопропилпиразол-3-ил)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она (150 мг, 684,18 мкмоль) и 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амина (154,35 мг, 684,18 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли p-TsOH·H₂O (26,03 мг, 136,84 мкмоль) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Смесь выливали в водный раствор NaHCO₃ (30 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением (1R,5S)-1-[1-циклопропил-5-[[4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-3-ил]-3-оксабицикло [3.1.0]гексан-2-она. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8,10 (с, 1H), 7,13 (уш.с, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,16 (уш.с, 1H), 4,35 (дд, J=9,22, 4,71 Гц, 1H), 4,18 (д, J=9,29 Гц, 1H), 3,49-3,64 (м, 2H), 3,07-3,19 (м, 1H), 2,57-2,68 (м, 1H), 1,81 (дд, J=7,72, 4,45 Гц, 1H), 1,22-1,30 (м, 4H), 0,98-1,12 (м, 3H), 1,09 (уш.с, 1H). ВЭЖХ: ВУ: 2,17 мин. МС: m/z: 409 [M+H]⁺.

Пример 8. Синтез (1R,3R)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (181).

3-[2-(3-Бензилоксициклобутилен)гидразин]пропаннитрил.

Смесь 3-бензилоксициклобутанона (10 г, 56,75 ммоль) и 3-гидразинопропаннитрила (4,83 г, 56,75 ммоль) в EtOH (150 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[2-(3-бензилоксициклобутилен)гидразинопропаннитрила (13,81 г, неочищенного) в виде желтого масла. ЖХМС: ВУ 0,686 мин, m/z = 244,2 [M+H]⁺.

2-(3-Бензилоксициклобутил)пиразол-3-амин.

К смеси 3-[2-(3-бензилоксициклобутилен)гидразино]пропаннитрила (13,81 г, 56,76 ммоль) в *t*-BuOH (130 мл) добавляли *t*-BuONa (5,45 г, 56,76 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). pH органической фазы доводили до pH 3 с помощью 2 н. HCl и промывали водой (3×100 мл). pH водной фазы доводили до pH 8 с помощью 6 н. NaOH, экстрагировали EtOAc (3×100 мл), промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(3-бензилоксициклобутил)пиразола-3-амин в виде желтого масла. ЖХМС: ВУ 0,625 мин, m/z = 244,2 [M+H]⁺.

3-(5-Аминопиразол-1-ил)циклобутанол.

К раствору 2-(3-бензилоксициклобутил)пиразол-3-амин (5 г, 20,55 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли BCl₃ (1 М, 8,02 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (200 мл) и водную фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали ДХМ:MeOH (об.:об. = 10:1, 100 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(5-аминопиразол-1-ил)циклобутанола в виде желтого масла. ЖХМС: ВУ 0,096 мин, m/z = 154,1 [M+H]⁺.

(1S,3S)-3-(5-((4-(Этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанола (1R,3R)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанол.

К смеси 3-(5-аминопиразол-1-ил)циклобутанола (2,2 г, 14,36 ммоль) в NMP (22 мл) добавляли 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин (2,59 г, 11,49 ммоль) и *p*-TsOH·H₂O (819,59 мг, 4,31 ммоль) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь затем нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 20°C, выливали в воду (150 мл) и доводили pH до pH 7-8 водным раствором NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 30:1) с получением смеси (1S,3S)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанол и (1R,3R)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанола в виде желтой смолы.

(1S,3S)-3-(5-((4-(Этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил метансульфонат, (1R,3R)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил метансульфонат.

К смеси (1S,3S)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанола и (1R,3R)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанола (2 г, 5,84 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли ТЭА (709,14 мг, 7,01 ммоль) и MsCl (802,77 мг, 7,01 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь затем перемешивали при 0°C еще 1 час. Смесь разбавляли водой (10 мл) и перемешивали в течение 3 мин. Органическую фазу отделяли, промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 30:1) с получением смеси (1S,3S)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил метансульфоната и (1R,3R)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил метансульфоната в виде желтого масла.

(1R,3R)-3-(5-((4-(Этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрил.

К смеси (1S,3S)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил метансульфоната и (1R,3R)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил метансульфоната (200 мг, 475,73 мкмоль) в ДМСО (4 мл) добавляли 18-краун-6 (12 мг, 47,57 мкмоль) и NaCN (140 мг, 2,85 ммоль) при 20°C в атмосфере N₂. Затем смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 8 часов. Смесь охлаждали до 20°C и выливали в воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (FA) с получением продукта, который далее очищали с помощью препаративной ТСХ (PE:EtOAc = 1:1) с получением (1R,3R)-3-(5-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрила и побочного продукта 2-(6,7-дигидро-5,7-метанопиразоло[1,5-а]пиримидин-4(5H)-ил)-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин.

(1R,3R)-3-(5-((4-(Этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанкарбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,08 (с, 1H), 7,57 (д, J=1,76 Гц, 1H), 7,08 (уш.с, 1H), 6,19 (д, J=1,76 Гц, 1H), 5,16 (уш.с, 1H), 5,06 (квин., J=7,87 Гц, 1H), 3,36-3,48 (м, 2H), 3,24-3,36 (м, 1H), 3,06-3,18 (м, 2H), 2,73-2,84 (м, 2H), 1,20 (т, J=7,22 Гц, 3H). ЖХМС: ВУ: 0,652 мин. MS: m/z: 352,1 [M+H]⁺.

Пример 9. Синтез N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)циклобутил)-1H-пиразол-5-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина (182) и N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутил)-1H-пиразол-5-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина (183).

N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)циклобутил)-1H-пиразол-5-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин и N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутил)-1H-пиразол-5-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин.

К смеси (1S,3S)-3-(5-((4-этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутилметансульфоната и (1R,3R)-3-(5-((4-этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутилметансульфоната (300 мг, 713,59 мкмоль) в ДМФ (5 мл) добавляли K₂CO₃ (148 мг, 1,07 ммоль) и 2H-триазол (74 мг, 1,07 ммоль) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Затем смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 8 часов. Смесь охлаждали до 20°C и выливали в воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью ВЭЖХ (условия FA) с получением N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)циклобутил)-1H-пиразол-5-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина и N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутил)-1H-пиразол-5-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина.

N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)циклобутил)-1H-пиразол-5-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин (182). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,11 (с, 1H), 7,64 (с, 2H), 7,61 (д, J=1,88 Гц, 1H), 6,83 (уш.с, 1H), 6,29 (д, J=1,76 Гц, 1H), 5,50 (тт, J=4,49, 8,69 Гц, 1H), 5,17-5,27 (м, 1H), 5,13 (уш.с, 1H), 3,39-3,51 (м, 2H), 3,25-3,36, 2H), 3,01-3,14 (м, 2H), 1,21 (т, J=7,22 Гц, 3H). ЖХМС: ВУ: 0,706 мин. МС: m/z: 394,3 [M+H]⁺.

N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-Триазол-1-ил)циклобутил)-1H-пиразол-5-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин (183). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,10 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,61 (д, J=1,63 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,70 (уш.с, 1H), 6,28 (д, J=1,76 Гц, 1H), 5,36-5,45 (м, 1H), 5,18-5,27 (м, 1H), 5,14 (уш.с, 1H), 3,37-3,53 (м, 2H), 3,31 (дд, J=5,77, 8,31, 13,65 Гц, 2H), 3,11-3,23 (м, 2H), 1,22 (т, J=7,22 Гц, 3H). ЖХМС: ВУ: 0,660 мин. МС: m/z: 394,2 [M+H]⁺.

Пример 10. Синтез N2-(5-циклопропил-1-пиразин-2-ил-пиразол-4-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина (105).

2-(4-Нитропиразол-1-ил)пиразин.

К раствору 4-нитро-1H-пиразола (1 г, 8,84 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли NaNH (424 мг, 10,61 ммоль, 60% чистоты) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем добавляли 2-хлорпиразин (1,01 г, 8,84 ммоль, 790,99 мкл) при 0°C и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 часов. Смесь охлаждали до 20°C, гасили с помощью холодного водного насыщенного раствора NH₄Cl (60 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (3×15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1 до 0:1) с получением 2-(4-нитропиразол-1-ил)пиразина в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9,54 (с, 1H), 9,31 (д, J=1,13 Гц, 1H), 8,81 (д, J=2,51 Гц, 1H), 8,70-8,74 (м, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,69 (дд, J=2,45, 1,32 Гц, 1H).

2-(5-Хлор-4-нитропиразол-1-ил) пиразин.

К раствору 2-(4-нитропиразол-1-ил)пиразина (0,78 г, 4,08 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли LiHMDS (1M, 4,49 ммоль, 4,49 мл) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор 1,1,1,2,2,2-гексахлорэтана (1,06 г, 4,49 ммоль, 508,45 мкл) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере N₂ и смесь перемешивали в течение 3,5 часов. Смесь гасили с помощью холодного водного насыщенного раствора NH₄Cl (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1 до 1:1) с получением 2-(5-хлор-4-нитропиразол-1-ил)пиразина в виде белого твердого вещества. ЖХМС: ВУ 1,066 мин. МС m/z = 226,0 [M+H]⁺.

2-(5-Циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)пиразин.

К смеси 2-(5-хлор-4-нитропиразол-1-ил)пиразина (200 мг, 886,56 мкмоль) и циклопропилбороновой кислоты (380 мг, 4,43 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли KF (154 мг, 2,66 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (145 мг, 177,31 мкмоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 часов. Смесь охлаждали до 20°C и фильтровали. Остаток разбавляли водой (15 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×8 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (8 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1 до 0:1) с получением 2-(5-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)пиразина. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 9,08 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,38 Гц, 1H), 8,56-8,61 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 2,36 (тт, J=8,52, 5,79 Гц, 1H), 1,07-1,17 (м, 2H), -0,17 (тт, J=8,96, 5,91 Гц, 2H).

5-Циклопропил-1-пиразин-2-ил-пиразол-4-амин.

К раствору 2-(5-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)пиразина (240 мг, 1,04 ммоль) в EtOH (16 мл) и H₂O (4 мл) добавляли NH₄Cl (277 мг, 5,19 ммоль) и Fe (290 мг, 5,19 ммоль) при 20°C. Смесь нагревали

до 80°C и перемешивали в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 20°C, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали ДХМ:MeOH (10 мл, об.:об. = 10:1), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-циклопропил-1-пиразин-2-ил-пиразол-4-амина в виде коричневого масла. ЖХМС: ВУ 0,711 мин. МС m/z = 202,1 [M+H]⁺.

N2-(5-Циклопропил-1-пиразин-2-ил-пиразол-4-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин.

К смеси 5-циклопропил-1-пиразин-2-ил-пиразол-4-амина (100 мг, 496,95 мкмоль) и 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амина (112 мг, 496,95 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли п-TsOH·H₂O (34 мг, 198,78 мкмоль) при 20°C. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 20°C, добавляли воду (10 мл) и доводили pH до pH 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×8 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (2×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1 до 0:1) с получением N2-(5-циклопропил-1-пиразин-2-ил-пиразол-4-ил)-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 9,08 (с, 1H), 8,55 (с, 2H), 8,04 (уш.с, 2H), 3,53 (кв, J=6,82 Гц, 2H), 2,16-2,34 (м, 1H), 1,20 (уш. т, J=7,03 Гц, 3H), 0,91 (уш.д, J=6,90 Гц, 2H), 0,55 (уш.д, J=4,77 Гц, 2H). ВЭЖХ: ВУ: 2,06 мин. МС: m/z : 391,2 [M+H]⁺.

Пример 11. Синтез (3S)-3-[3-циклопропил-4-[[4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-1-ил]-3-метилтетрагидрофуран-2-она и (3R)-3-[3-циклопропил-4-[[4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-1-ил]-3-метилтетрагидрофуран-2-она (113 и 122).

3-(3-Циклопропил-4-нитропиразол-1-ил) тетрагидрофуран-2-он.

К раствору 3-циклопропил-4-нитро-1H-пиразола (1 г, 6,53 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли NaN (313 мг, 7,84 ммоль, 60% чистоты) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин, затем обрабатывали 3-бромтетрагидрофуран-2-оном (1,19 г, 7,18 ммоль, 670 мкл) и перемешивали в течение 15,5 часов. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (3×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 1:0 до 1:1) с получением 3-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)тетрагидрофуран-2-она в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,31 (с, 1H), 4,96 (т, J=9,16 Гц, 1H), 4,65 (тд, J=8,88, 3,45 Гц, 1H), 4,39-4,51 (м, 1H), 2,95 (дд, J=13,25, 8,92 Гц, 1H), 2,77-2,87 (м, 1H), 2,56-2,65 (м, 1H), 1,01-1,09 (м, 2H), 0,93-1,01 (м, 2H). ЖХМС: ВУ 0,746 мин, m/z = 252,1 [M+H]⁺.

3-(3-Циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)-3-метил-тетрагидрофуран-2-он.

К раствору 3-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил) тетрагидрофуран-2-она (780 мг, 3,29 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли LDA (4,93 ммоль, 2 М, 2,47 мл) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем обрабатывали MeI (700 мг, 4,93 ммоль, 307 мкл) при -78°C, нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1,5 часов. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 1:0 до 1:1) с получением 3-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-она в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,55 (тд, J=8,53, 5,77 Гц, 1H), 4,38-4,48 (м, 1H), 3,12-3,22 (м, 1H), 2,56-2,65 (м, 1H), 2,49 (дд, J=13,49, 7,59, 5,90 Гц, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,00-1,09 (м, 2H), 0,90-1,00 (м, 3H). ЖХМС: ВУ 0,746 мин, m/z = 252,1 [M+H]⁺.

3-(4-Амино-3-циклопропилпиразол-1-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-он.

К раствору 3-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-она (555 мг, 2,21 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли Pd-C (10%, 220 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали при пониженном давлении и три раза продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв.дюйм) при 20°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-амино-3-циклопропилпиразол-1-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-она в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,18 (с, 1H), 4,43-4,51 (м, 1H), 4,30-4,39 (м, 1H), 3,25 (дд, J=13,05, 7,53, 5,02 Гц, 1H), 2,91 (уш.с, 2H), 2,36 (дт, J=13,43, 7,47 Гц, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,62-1,70 (м, 1H), 0,82-0,90 (м, 2H), 0,79 (дд, J=7,81, 4,99, 2,38 Гц, 2H).

(3S)-3-[3-Циклопропил-4-[[4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-1-ил]-3-метилтетрагидрофуран-2-он и (3R)-3-[3-циклопропил-4-[[4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-1-ил]-3-метилтетрагидрофуран-2-он.

К смеси 2-хлор-N-метил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амина (143 мг, 677,95 мкмоль) и 3-(4-амино-3-циклопропилпиразол-1-ил)-3-метил-тетрагидрофуран-2-она (150 мг, 677,95 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли п-TsOH·H₂O (40 мг, 203,39 мкмоль) при 20°C в атмосфере азота и перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×8

мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (8 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , PE:EtOAc = 1:1) с получением 3-[3-циклопропил-4-[[4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-1-ил]-3-метилтетрагидрофуран-2-она. Энантиомеры разделяли с помощью СФХ с получением (3S)-3-[3-циклопропил-4-[[4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-1-ил]-3-метилтетрагидрофуран-2-она и (3R)-3-[3-циклопропил-4-[[4-(метиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]пиразол-1-ил]-3-метилтетрагидрофуран-2-она.

Элюирующийся первым изомер - ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,28 (уш.с, 1H), 8,13 (уш.с, 1H), 7,08 (уш.с, 1H), 5,25 (уш.с, 1H) 4,47 (уш.д, $J=7,53$ Гц, 1H), 4,38 (тд, $J=8,38$, 4,83 Гц, 1H), 3,31 (уш.с, 1H), 3,11 (уш.с, 3H), 2,43 (дт, $J=13,52$, 7,48 Гц, 1H), 1,78 (с, 3H), 1,67-1,75 (м, 1H), 0,77-0,95 (м, 4H). ВЭЖХ: ВУ: 2,00 мин. МС: $m/z = 397,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Элюирующийся вторым изомер - ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,28 (уш.с, 1H), 8,13 (уш.с, 1H), 7,08 (уш.с, 1H), 5,25 (уш.с, 1H) 4,47 (уш.д, $J=7,40$ Гц, 1H), 4,33-4,42 (м, 1H), 3,32 (уш.с, 1H), 3,11 (уш.с, 3H), 2,37-2,49 (м, 1H), 1,78 (с, 3H), 1,67-1,76 (м, 1H), 0,79-0,94 (м, 4H). ВЭЖХ: ВУ: 2,00 мин. МС: $m/z = 397,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12. Синтез 2-[4-[[4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]-3-метилпиразол-1-ил]-2-метилциклопентанона (194).

2-(4-Бром-3-метилпиразол-1-ил)циклопентанон и 2-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)циклопентанон.

К раствору 4-бром-3-метил-1H-пиразола (10 г, 62,11 ммоль) в ДМФ (60 мл) добавляли NaH (3,23 г, 80,75 ммоль, 60% чистоты) при 0°C и перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли 2-хлорциклопентанон (8,84 г, 74,53 ммоль, 7,43 мл) и перемешивали при 15°C в течение 15 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (300 мл) при 0°C и затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:MTBE = от 2:1 до 1:1), получая смесь 2-(4-бром-3-метилпиразол-1-ил)циклопентанона и 2-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)циклопентанона в виде желтой смолы. ЖХМС: ВУ 2,119 мин, $m/z = 243,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-Бром-3-метилпиразол-1-ил)-2-метилциклопентанон и 2-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-2-метилциклопентанон.

К смеси 2-(4-бром-3-метилпиразол-1-ил)циклопентанона и 2-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)циклопентанона (6,5 г, 26,74 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли LiHMDS (1 M, 34,76 мл) и перемешивали при -78°C в течение 1 часа. MeI (4,93 г, 34,76 ммоль, 2,16 мл) добавляли при -78°C и перемешивали при 15°C в течение 15 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (200 мл) при 0°C и затем экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 4:1 до 2:1), получая смесь 2-(4-бром-3-метилпиразол-1-ил)-2-метилциклопентанона и 2-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-2-метилциклопентанона в виде желтой смолы. ЖХМС: ВУ 0,747 мин, $m/z = 257,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

трет-Бутил N-[3-метил-1-(1-метил-2-оксоциклопентил)пиразол-4-ил]карбамат и трет-бутил N-[5-метил-1-(1-метил-2-оксоциклопентил)пиразол-4-ил] карбамат.

Смесь 2-(4-бром-3-метилпиразол-1-ил)-2-метилциклопентанона и 2-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-2-метилциклопентанона (160 мг, 622,26 мкмоль), NH_2Voc (437 мг, 3,73 ммоль), t-BuONa (120 мг, 1,24 ммоль) и [2-(2-аминоэтил)фенил]хлоропалладий-дитрет-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (107 мг, 155,57 мкмоль) в ТГФ (2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением трет-бутил N-[3-метил-1-(1-метил-2-оксоциклопентил)пиразол-4-ил]карбамата и трет-бутил N-[5-метил-1-(1-метил-2-оксоциклопентил)пиразол-4-ил] карбамата в виде желтой смолы. ЖХМС: ВУ 1,203 мин, $m/z = 294,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-Амино-3-метилпиразол-1-ил)-2-метилциклопентанон.

Раствор трет-бутил-N-[3-метил-1-(1-метил-2-оксоциклопентил)пиразол-4-ил]карбамата (80 мг, 272,7 мкмоль) в HCl/EtOAc (3 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-амино-3-метилпиразол-1-ил)-2-метилциклопентанона в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ВУ 1,032 мин, $m/z = 194,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-[4-[[4-(Этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]-3-метилпиразол-1-ил]-2-метилциклопентанон.

2-(4-Амино-3-метилпиразол-1-ил)-2-метилциклопентанон (55 мг, 284,61 мкмоль), 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин (64 мг, 284,61 мкмоль) и ТЭА (86 мг, 853,84 мкмоль),

118,84 мкл) vн-BuOH (1 мл) переносили в ампулу для микроволнового реактора. Герметично закрытую ампулу нагревали при 110°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) и препаративной ТСХ (PE:EtOAc = 1:1) с получением 2-[4-[[4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]-3-метилпиразол-1-ил]-2-метилциклопентанона. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 8,12 (уш.с, 2H), 6,66 (уш.с, 1H), 5,15 (уш.с, 1H), 3,58 (уш.с, 2H), 2,90-3,07 (м, 1H), 2,38-2,58 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,04-2,19 (м, 2H), 1,88-2,00 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,31 (уш.т., $J=7,09$ Гц, 3H). ВЭЖХ: время удержания: 2,557 мин. МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z : 383,2.

Пример 13. Синтез (S)-3-(4-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-(фторметил)дигидрофуран-2(3H)-она и (R)-3-(4-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-(фторметил)дигидрофуран-2(3H)-она (216 и 217).

3-(Гидроксиметил)-3-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)дигидрофуран-2(3H)-он.

К смеси 3-(3-метил-4-нитропиразол-1-ил)тетрагидрофуран-2-она (2 г, 9,47 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли LiHMDS (1M, 12,31 мл) при -78°C под N_2 , а затем смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа. Затем к реакционной смеси добавляли раствор параформальдегида (1,02 г, 11,37 ммоль) в ТГФ (1 мл) и смесь перемешивали при 10°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (150 мл) при 0°C и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 2:1 до 1:1) с получением 3-(гидроксиметил)-3-(3-метил-4-нитропиразол-1-ил)тетрагидрофуран-2-она в виде белого твердого вещества. ЖХМС: ВУ 0,497 мин, $m/z = 242,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,54 (с, 1H), 4,59-4,48 (м, 2H), 4,20-4,07 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,95-2,86 (м, 2H), 2,55 (с, 3H).

3-(Фторметил)-3-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)дигидрофуран-2(3H)-он.

К раствору 3-(гидроксиметил)-3-(3-метил-4-нитропиразол-1-ил)тетрагидрофуран-2-она (1,1 г, 4,56 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли DAST (5,88 г, 36,48 ммоль, 4,82 мл) при 0°C , затем смесь перемешивали при 20°C в течение 15 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (200 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (70 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 3:1 до 1:1) с получением 3-(фторметил)-3-(3-метил-4-нитропиразол-1-ил)тетрагидрофуран-2-она в виде белого твердого вещества. ЖХМС: ВУ 0,576 мин, $m/z = 244,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,56 (с, 1H), 4,96-4,74 (м, 2H), 4,59-4,49 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 1H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,55 (с, 3H).

3-(4-Амино-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-(фторметил)дигидрофуран-2(3H)-он.

Смесь 3-(фторметил)-3-(3-метил-4-нитропиразол-1-ил)тетрагидрофуран-2-она (0,7 г, 2,88 ммоль), Fe (804 мг, 14,39 ммоль) и NH_4Cl (770 мг, 14,39 ммоль) в EtOH (8 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли ДХМ: MeOH (50 мл, отношение = 10:1), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-амино-3-метилпиразол-1-ил)-3-(фторметил)тетрагидрофуран-2-она в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: ВУ 0,087 мин, $m/z = 214,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,30 (с, 1H), 4,89-4,66 (м, 2H), 4,52-4,40 (м, 2H), 3,31 (уш.дд, $J=6,2, 13,2$ Гц, 1H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,21-2,15 (м, 3H).

(R)-3-(4-((4-(Этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-(фторметил)дигидрофуран-2(3H)-он и (S)-3-(4-((4-(этиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-(фторметил)дигидрофуран-2(3H)-он.

Смесь 3-(4-амино-3-метилпиразол-1-ил)-3-(фторметил)тетрагидрофуран-2-она (0,2 г, 938,05 мкмоль), 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин (190 мг, 844,24 мкмоль) и $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (71 мг, 375,22 мкмоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 90°C в течение 6 ч при N_2 . Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (60 мл) при 0°C и затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 3:1 до 1:1) с получением целевого соединения в виде коричневого масла, которое разделяли с помощью СФХ. СФХ, элюирующийся первым изомер: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,30 (уш.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,01-6,61 (м, 1H), 5,32-5,06 (м, 1H), 4,91-4,68, 2H), 4,54-4,37 (м, 2H), 3,64-3,53 (м, 2H), 3,32 (уш.с, 1H), 2,92-2,79 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,33 (уш.т., $J=7,0$ Гц, 3H). ВЭЖХ: время удержания: 2,02 мин. МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z = 403,3$.

СФХ, элюирующийся вторым изомер: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,30 (уш.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,01-6,61 (м, 1H), 5,32-5,06 (м, 1H), 4,91-4,68, 2H), 4,54-4,37 (м, 2H), 3,64-3,53 (м, 2H), 3,32 (уш.с, 1H), 2,92-2,79 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,33 (уш.т., $J=7,0$ Гц, 3H). ВЭЖХ: время удержания: 1,99 мин. МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z = 403,3$.

Пример 14. Синтез N2-[5-хлор-1-[(3S)-1-этил-4,4-дифтор-3-пиперидил]пиразол-4-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина и N2-[5-хлор-1-[(3R)-1-этил-4,4-дифтор-3-пиперидил]пиразол-4-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина (204 и 205).

трет-Бутил-3-(4-нитропиразол-1-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (20 г, 71,91 ммоль) и 4-нитро-1H-пиразола (8,94 г, 79,10 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли K₂CO₃ (19,88 г, 143,81 ммоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь выливали в ледяную воду (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (3×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 1:0 до 3:1) с получением трет-бутил-3-(4-нитропиразол-1-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХМС: ВУ 1,306 мин, m/z = 255,2 [M-56]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,22-8,27 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,97 (дд, J=10,85, 6,34 Гц, 1H), 4,75 (уш.с, 1H), 4,43 (уш.с, 1H), 3,64 (уш.т, J=11,86 Гц, 1H), 3,30 (уш.д, J=5,77 Гц, 1H), 1,41-1,58 (м, 9H), 1,41-1,58 (м, 2H).

трет-Бутил-4,4-дифтор-3-(4-нитропиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-3-(4-нитропиразол-1-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,22 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DAST (2,6 г, 16,11 ммоль, 2,13 мл) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 1:0 до 3:1) с получением трет-бутил-4,4-дифтор-3-(4-нитропиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХМС: ВУ 1,335 мин, m/z = 277,1 [M-56]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,30 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 4,52 (дкв, J=14,23, 9,60, 4,65, 4,65, 4,65 Гц, 1H), 4,39 (уш.с, 1H), 4,10 (уш.с, 1H), 3,66 (уш.т, J=11,36 Гц, 1H), 3,30 (уш.т, J=11,42 Гц, 1H), 2,26-2,42 (м, 1H), 1,95-2,18 (м, 1H), 1,37-1,57 (м, 9H).

трет-Бутил-3-(5-хлор-4-нитропиразол-1-ил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4,4-дифтор-3-(4-нитропиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (740 мг, 2,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям LiHMDS (1M, 3,34 ммоль, 3,34 мл) при -78°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли 1,1,1,2,2,2-гексахлорэтан (1,05 г, 4,45 ммоль, 504,49 мкл) в ТГФ (5 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 1:0 до 3:1) с получением трет-бутил-3-(5-хлор-4-нитропиразол-1-ил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХМС: ВУ 1,352 мин, m/z = 311,2 [M-56]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,22 (с, 1H), 4,59-4,72 (м, 1H), 4,00-4,16 (м, 2H), 3,81-3,90 (м, 1H) 3,55 (уш.д, J=9,03 Гц, 1H), 2,38-2,54 (м, 1H), 1,96-2,15 (м, 1H), 1,39-1,56 (м, 9H).

3-(5-Хлор-4-нитропиразол-1-ил)-4,4-дифтор пиперидин.

Смесь трет-бутил-3-(5-хлор-4-нитропиразол-1-ил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 4,91 ммоль) в HCl/EtOAc (40 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и рН смеси доводили до рН 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃. Затем водную фазу экстрагировали EtOAc (3×15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(5-хлор-4-нитропиразол-1-ил)-4,4-дифторпиперидина в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,17-8,32 (м, 1H), 4,57-4,81 (м, 1H), 3,59 (уш.дд, J=13,68, 4,89 Гц, 1H), 3,36 (уш.дд, J=13,93, 4,02 Гц, 1H), 3,14-3,27 (м, 1H), 2,98-3,11 (м, 1H), 2,37 (уш.с, 1H), 2,14-2,34 (м, 1H).

3-(5-Хлор-4-нитропиразол-1-ил)-1-этил-4,4-дифторпиперидин.

К смеси 3-(5-хлор-4-нитропиразол-1-ил)-4,4-дифторпиперидина (0,5 г) и ацетальдегида (2,07 г, 18,75 ммоль, 2,63 мл) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₃CN (589 мг, 9,38 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Затем к раствору при 20°C добавляли CH₃COOH (1,13 г, 18,75 ммоль, 1,07 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. рН смеси доводили до рН 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:1 до 0:1) с получением 3-(5-хлор-4-нитропиразол-1-ил)-1-этил-4,4-дифторпиперидина в виде желтого масла. ЖХМС: ВУ 0,939 мин, m/z = 295,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ: 8,19-8,33 (м, 1H), 4,78-4,95 (м, 1H), 3,10-3,22 (м, 2H), 2,97-3,06 (м, 1H), 2,57-2,67 (м, 2H) 2,39-2,51 (м, 1H), 2,22-2,36 (м, 1H), 2,12-2,21 (м, 1H), 1,13 (т, J=7,22 Гц, 3H).

5-Хлор-1-(1-этил-4,4-дифтор-3-пиперидил)пиразол-4-амин.

К смеси 3-(5-хлор-4-нитропиразол-1-ил)-1-этил-4,4-дифторпиперидина (0,15 г, 509,02 мкмоль) в EtOH (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Fe (142 мг, 2,55 ммоль) и NH₄Cl (136 мг, 2,55 ммоль, 88,98 мкл) при 20°C. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали ДХМ:MeOH (об.:об. = 10:1) (30 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-хлор-1-(1-этил-4,4-дифтор-3-пиперидил)пиразол-4-амина в виде красного твердого вещества. ЖХМС: ВУ 1,150 мин, m/z = 265,1 [M+H]⁺.

N2-[5-Хлор-1-[(3S)-1-этил-4,4-дифтор-3-пиперидил]пиразол-4-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин и N2-[5-хлор-1-[(3R)-1-этил-4,4-дифтор-3-пиперидил]пиразол-4-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамин.

К смеси 5-хлор-1-(1-этил-4,4-дифтор-3-пиперидил)пиразол-4-амина (0,13 г, 491,12 мкмоль) и 2-хлор-N-этил-5-(трифторметил)пиримидин-4-амина (110 мг, 491,12 мкмоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли p-TsOH·H₂O (25 мг, 147,33 мкмоль) при 20°C и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов. pH смеси доводили до pH 7-8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (8 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, EtOAc) с получением желаемого соединения в виде белого сиропообразного вещества, которое далее разделяли с помощью СФХ с получением N2-[5-хлор-1-[(3S)-1-этил-4,4-дифтор-3-пиперидил]пиразол-4-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина в виде белого сиропообразного вещества и N2-[5-хлор-1-[(3R)-1-этил-4,4-дифтор-3-пиперидил]пиразол-4-ил]-N4-этил-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина.

СФХ, элюирующийся первым изомер: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,23 (уш.с, 1H), 8,13 (с, 1H), 6,72 (уш.с, 1H), 5,14 (уш.с, 1H), 4,64-4,79 (м, 1H), 3,48-3,64 (м, 2H), 3,14 (уш.д, J=8,41 Гц, 2H), 2,99 (уш.д, J=10,67 Гц, 1H), 2,60 (кв, J=7,15 Гц, 2H), 2,35-2,50 (м, 1H), 2,04-2,34 (м, 2H), 1,27 (т, J=7,22 Гц, 3H), 1,13 (т, J=7,15 Гц, 3H). ВЭЖХ: ВУ: 1,116 мин. МС: m/z = 454,4 [M+H]⁺. СФХ: время удержания: 1,621 мин.

СФХ, элюирующийся вторым изомер: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,23 (уш.с, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,71 (уш.с, 1H), 5,13 (уш.с, 1H), 4,60-4,81 (м, 1H), 3,49-3,61 (м, 2H), 3,15 (уш.д, J=8,28 Гц, 2H), 2,99 (уш.д, J=11,80 Гц, 1H), 2,60 (кв, J=7,15 Гц, 2H), 2,43 (уш.т., J=12,05 Гц, 1H), 2,06-2,33 (м, 2H), 1,27 (т, J=7,22 Гц, 3H), 1,13 (т, J=7,15 Гц, 3H). ВЭЖХ: время удержания: 1,108 мин. МС: m/z = 454,4 [M+H]⁺. СФХ: время удержания: 1,785 мин.

Пример 15. Синтез (1S,2R)-2-[4-[(5-бром-4-метокси-пиримидин-2-ил)амино]-3-циклопропилпиразол-1-ил]циклопропанкарбонитрила и (1R,2S)-2-[4-[(5-бром-4-метокси-пиримидин-2-ил)амино]-3-циклопропилпиразол-1-ил]циклопропанкарбонитрила (213 и 214).

3-Циклопропил-4-нитро-1-винилпиразол.

К смеси 3-циклопропил-4-нитро-1Н-пиразола (7 г, 45,71 ммоль) и хлорида бензилтриэтиламония (1,04 г, 4,57 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (50 мл) добавляли NaOH (9,14 г, 228,55 ммоль) и воду (9 мл) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:1 до 1:1) с получением 3-циклопропил-4-нитро-1-винилпиразола в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8,23 (с, 1H), 6,87 (дд, J=15,55, 8,71 Гц, 1H), 5,70 (д, J=15,66 Гц, 1H) 5,06(д, J=8,60 Гц, 1H), 2,53-2,68 (м, 1H), 0,97-1,11 (м, 4H).

Этил (1S,2R)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоксилат и этил (1S,2S)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоксилат.

К смеси 3-циклопропил-4-нитро-1-винилпиразола (4,7 г, 26,23 ммоль) и бис-3-[3-(2-карбокси-2-метилпропил)фенил]-2,2-диметилпропановой кислоты-диородия (200 мг, 262,31 мкмоль) в ДХМ (100 мл) добавляли по каплям этил-2-диазоацетат (17,96 г, 157,39 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 20°C в атмосфере N₂ в течение 3 часов. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:1 до 1:1) с получением этил (1S*,2R*)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоксилата и этил (1S*,2S*)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоксилата в виде коричневого масла. (1S*,2R*)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоксилат: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,15 (с, 1H), 4,12-4,37 (м, 1H), 3,97-4,07 (м, 2H), 3,90 (тд, J=7,50, 5,71 Гц, 1H), 2,43-2,71 (м, 1H), 2,13-2,37 (м, 1H) 1,88-2,07 (м, 1H), 1,59 (тд, J=8,06, 6,46 Гц, 1H), 1,23-1,36 (м, 1H), 1,17 (т, J=7,15 Гц, 3H), 0,84-1,06 (м, 4H).

(1S*,2S*)-2-(3-Циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоксилат: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,18 (с, 1H), 4,08-4,32 (м, 3H), 3,98 (ддд, J=7,97, 4,89, 3,07 Гц, 1H), 2,50-2,65 (м, 1H), 2,30 (ддд, J=9,54, 6,27, 3,01 Гц, 1H), 1,79 (дт, J=9,91, 5,21 Гц, 1H), 1,65 (дт, J=8,03, 5,96 Гц, 1H), 1,24-1,36 (м, 4H), 0,92-1,10 (м, 4H).

(1S,2R)-2-(3-Циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоновая кислота.

В смесь этил (1S,2R)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоксилата (2,2 г, 8,29 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли HCl (2 M, 20 мл) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали с получением (1S,2R)-2-(3-циклопропил-4-

нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,84 (с, 1H), 4,01-4,10 (м, 1H), 2,39-2,46 (м, 1H), 2,02-2,10 (м, 1H), 1,98 (кв., J=6,03 Гц, 1H), 1,46-1,55 (м, 1H), 0,93-1,07 (м, 2H), 0,76-0,89 (м, 2H).

(1S,2R)-2-(3-Циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоксамид.

К смеси (1S, 2R)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (2 г, 8,43 ммоль), NH_4Cl (2,71 г, 50,59 ммоль) и ДИПЭА (6,54 г, 50,59 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли НА-TU (6,41 г, 16,86 ммоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Смесь выливали в ледяную воду (100 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (3×50 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2R)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоксамид в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,67 (с, 1H), 7,65 (уш.с, 1H), 6,87 (уш.с, 1H), 3,81-3,98 (м, 1H), 2,38-2,47 (м, 1H), 2,04 (кв, J=7,57 Гц, 1H), 1,93 (кв, J=5,73 Гц, 1H), 1,37 (тд, J=8,05, 5,95 Гц, 1H), 1,21-1,29 (м, 1H), 0,94-1,01 (м, 2H), 0,78-0,84 (м, 1H).

(1S, 2R)-2-(3-Циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрил.

К смеси (1S, 2R)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбоксамид (1,7 г, 7,2 ммоль) в EtOAc (80 мл) добавляли ТЗР (18,32 г, 28,79 ммоль, 17,12 мл, 50% чистоты) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 75°C в течение 12 часов. Смесь выливали в водный раствор NaHCO_3 (200 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:1 до 1:1) с получением (1S,2R)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрила в виде белого твердого вещества. ЖХМС: ВУ 1,20 мин, m/z = 219,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,26 (с, 1H), 3,90-4,09 (м, 1H), 2,62 (тт, J=8,05, 5,29 Гц, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,01 (дт, J=9,43, 6,64 Гц, 1H), 1,75 (дт, J=9,26, 7,39 Гц, 1H), 1,00-1,11 (м, 4H).

(1S,2R)-2-(4-Амино-3-циклопропилпиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрил.

К смеси (1S,2R)-2-(3-циклопропил-4-нитропиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрила (0,8 г, 3,67 ммоль) и Fe (1,02 г, 18,33 ммоль) в EtOH (20 мл) и воды (5 мл) добавляли NH_4Cl (981 мг, 18,33 ммоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 75°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток промывали ДХМ:MeOH (10:1, 3×10 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2R)-2-(4-амино-3-циклопропилпиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрила (0,75 г неочищенного) в виде коричневого масла. ЖХМС: ВУ 0,81 мин, m/z = 189,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,97-7,15 (м, 1H), 3,74-3,91 (м, 1H), 2,03 (кв, J=6,25 Гц, 1H), 1,80 (дт, J=9,43, 6,42 Гц, 1H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,54-1,63 (м, 1H), 0,78-0,93 (м, 4H).

(1S,2R)-2-[4-[(5-Бром-4-метоксиимидин-2-ил)амино]-3-циклопропилпиразол-1-ил]циклопропанкарбонитрил и (1R,2S)-2-[4-[(5-бром-4-метоксиимидин-2-ил)амино]-3-циклопропилпиразол-1-ил]циклопропанкарбонитрил.

К смеси (1S,2R)-2-(4-амино-3-циклопропилпиразол-1-ил)циклопропанкарбонитрила (0,1 г, 531,27 мкмоль) и 5-бром-2-хлор-4-метоксиимидина (119 мг, 531,27 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли п-TsOH. H_2O (30 мг, 159,38 мкмоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь выливали в водный раствор NaHCO_3 (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 100:1 до 1:1) и разделяли с помощью СФХ с получением (1S,2R)-2-[4-[(5-бром-4-метоксиимидин-2-ил)амино]-3-циклопропилпиразол-1-ил]циклопропанкарбонитрила и (1R,2S)-2-[4-[(5-бром-4-метоксиимидин-2-ил)амино]-3-циклопропилпиразол-1-ил]циклопропанкарбонитрила. СФХ, элюирующийся первым изомер: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,23 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,76 (уш.с, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,85-3,97 (м, 1H), 2,11 (кв, J=6,27 Гц, 1H), 1,88 (дт, J=9,29, 6,46 Гц, 1H), 1,60-1,78 (м, 2H), 0,84-0,97 (м, 4H). ЖХМС: время удержания: 1,475 мин. МС: $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z: 375,2.

СФХ, элюирующийся первым изомер: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,22 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,77 (уш.с, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,86-3,96 (м, 1H), 2,11 (кв, J=6,27 Гц, 1H), 1,88 (дт, J=9,29, 6,53 Гц, 1H), 1,61-1,77 (м, 2H), 0,85-0,97 (с, 4H), ЖХМС: время удержания: 1,465 мин. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 375,2.

Другие соединения из табл. 1 были получены или могут быть получены в соответствии с приведенными выше примерами и/или общими методиками, описанными в данном документе, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример 16. Биохимический анализ соединений.

Материалы:

фермент LRRK2 G2019S,

субстрат (LRRKtide),

АТФ,

буфер для разбавления TR-FRET,
антитело pLRRKtide,
384-луночный планшет,
ДМСО.

Условия реакции фермента:

50 мМ Трис, pH 7,5, 10 мМ MgCl₃, 1 мМ EGTA, 0,01% Brij-35, 2 мМ DTT,
5 нМ LRRK2,

134 мкМ АТФ,

время реакции 60 минут,

температура реакции 23°C,

общий объем реакции 10 мкл,

условия реакции обнаружения,

1× буфер разбавления TR-FRET,

10 мМ ЭДТА,

2 нМ антитела,

температура реакции 23°C,

общий объем реакции 10 мкл.

Соединения были приготовлены посредством первоначального разбавления до 1 мМ раствора в ДМСО. 35 мкл раствора эталонного соединения, 35 мкл раствора испытуемого соединения и 35 мкл НРЕ последовательно добавляли в исходный планшет (384-луночный планшет, Labcyte). Планшеты центрифугировали при 2500 об/мин в течение 1 минуты и закрывали фольгой. РОД использовали для выполнения серийного разведения в 3,162 раза, и 100 нл раствора эталонного соединения, раствор испытуемого соединения, НРЕ и ZPE переносили в планшеты анализа. Планшет анализа центрифугировали при 2500 об/мин в течение 1 минуты и закрывали фольгой. Для проведения ферментативной реакции в каждую лунку планшета добавляли 5 мкл субстрата LRRKtide и киназной смеси в аналитическом буфере. Планшет центрифугировали, чтобы сконцентрировать смесь на дне лунок. Планшет анализа инкубировали при 23°C в течение 20 минут. После инкубации в каждую лунку добавляли 5 мкл 2×АТФ в буфере для анализа, и планшеты центрифугировали, чтобы сконцентрировать смесь на дне лунок. Планшет инкубировали при 23°C в течение 60 минут.

Для того чтобы провести реакцию обнаружения, ЭДТА, полностью смешанный в буфере для разбавления TR-FRET, добавляли к реагенту с антителами. 10 мкл детектирующего реагента добавляли ко всем лункам каждой лунки планшета анализа и планшет центрифугировали, чтобы сконцентрировать смесь на дне лунок. Планшет затем инкубировали при 23°C в течение 60 минут. Планшеты считывали на приборе Perkin Elmer Envision 2104 в режиме TR-FRET с использованием 340 нм возбуждающего фильтра, 520 нм флуоресцентного фильтра и 490 или 495 фильтров для эмиссии тербия. Некоторые из соединений, описанные в данном документе, испытывали в соответствии с вышеуказанными способами и обнаружили, что они имеют ICR LRRK2 G2019S IC₅₀, как указано в табл. 2. В приведенной ниже таблице активность представлена следующим образом: в приведенной ниже таблице активность представлена следующим образом: +++ = IC₅₀ менее 30 нМ; ++ = IC₅₀ между 30 нМ и 60 нМ; + = IC₅₀ более 60 нМ.

Таблица 2

Номер	LRRK2		Номер	LRRK2	
	TR-FRET IC ₅₀ (нМ)	MC [M+1] ⁺		TR-FRET IC ₅₀ (нМ)	MC [M+1] ⁺
1	+++	396,2	8	+++	325,1
2	+	396,3	9	+++	409
3	+++	353,1	10	+	409,1
4	+++	353,1	11	+++	389,1
5	+++	392,1	12	+++	389,1
6	+	378,1	13	+++	389,1
7	+++	378,1	14	+++	396,2

043797

15	+++	395,2
16	+++	341,2
17	+++	341,1
18	+++	409,2
19	+++	350,2
20	+++	355,2
21	+++	378,1
22	+++	404,2
23	+++	404,3
24	+++	404,2
25	+++	387,3
26	+++	366,2
27	+++	366,1
28	+++	468,2
29	+++	468,2
30	++	371,2
31	++	371,2
32	+++	352,1
33	+++	410,1
34	+++	399,2
35A	+++	366,2
35B	+++	366,2
37	+++	349,0
38	+++	366,1
39A	+++	384,2
40	+++	352,2
41	+++	352,1
42	+++	350,1
43	+++	364,1
44	+++	363,3
45	+++	349,2

46	+++	399,2
48	+++	375,2
50	+++	331,1
52A	+++	338,1
52B	+++	338,2
54A	+++	380,2
54B	+++	380,1
57	+++	396,2
58	+++	362,1
59	+++	390,2
60	+++	333,1
61	+++	380,2
62	+++	343,2
63	+++	346,1
64A	+++	381,1
64B	+++	381,1
65	+++	381,1
66	+++	376,1
67	+++	343,2
68	+++	411,3
69	+++	408,2
70	+++	398,2
71	+++	410,2
72	+++	332,1
73	+++	400,1
74	+++	368,3
75	+++	409,1
76	+++	404,1
77	+++	408,2
78	+++	422,3
79	+++	421,1

80	+++	346,2
81	+++	423,0
82	+++	399,2
83	+++	399,2
84	+++	380,2
85	+++	413,1
86	+++	424,3
87	+++	354,2
88	+++	415,2
89	+++	359,2
90	+++	382,1, 384,0
91	+++	374,3
92	+++	434,4
93	+++	390,1, 392,1
94	+++	394,2
95	+++	390,1, 392,1
96	+++	429,1
97	+++	434,2
98	+++	385,1
99	+++	391,3
100	+++	385,2
101	+++	434,2
102	+++	382,1, 384
103	+++	382,2
104	+++	411,2
105	+++	391,2
106	+++	489,3
107	+++	378,3

108	+++	411,2
109	+++	273,2
110	+++	417,25
111	+++	401,1
112	+++	391,1
113	+++	397,2
114	+++	423,1
115	+++	423,1
116	+++	434,4
117	+++	405,3
118	+++	380,2
119	+++	371,2
120	+++	382,2
121	+++	489,3
122	+++	397,2
123	+++	391,2
124	+++	371,2
125	+++	385,2
126	+++	433,8
127	+++	436,3
128	+++	419,2
129	+++	410,2
130	+++	384,2
131	+++	380,2
132	+++	391,1
133	+	338,1
134	+++	371,2
135	+	355,2
136	++	410,2
137	+++	408,2
138	+++	408,2

139	+++	433,1	162	+++	409
140	+++	443,1, 445,2	163	+++	395,1
141	+++	392,2	164	+++	378,3
142	+++	394,2	165	+++	409,3
143	+++	411,2	166	+	433,2
144	+++	411,2	167	+++	433,2
145	+++	383,3	168	+++	395,2
146	+++	418,2,420,2	169	+++	425,3
147	+++	418,2, 420,2	170	+++	396,3
148	+++	393,1	171	+	434,3
149	++	410,2	172	+++	434,3
150	+++	421,1, 423,1	173	+++	388,2
151	+++	421,1, 423,1	174	+++	388,3
152	+++	378,2	175	+++	374,2
153	+++	396,2	176	+++	374,3
154	+++	432,2	177	+	419,3
155	+++	397,2	178	+++	419,3
156	+++	397,2	179	+++	343,3
157	++	419,2, 421,2	180	++	343,2
158	+++	408,1	181	+++	352,1
159	+++	442,1, 444,1	182	+++	394,3
160	++	408,2, 410,1	183	+++	394,2
161	+++	408,1, 410,1	184	+++	386,2
192	+++	399,3	185	+++	386,2
193	++	374,3	186	+++	374,3
194	+++	383,2	187	+++	390,1, 392,1
195	+++	369,2	188	++	394,2
196	+++	434,4	189	++	394,2
197	+++	434,4	190	+++	345,1
198	+++	420,4	191	+++	385,3
199	++	420,4	206	+++	372,3
200	+++	406,4	207	+++	372,3
201	+++	406,4	208	+++	364,3
202	+++	440,4	209	+++	364,3
203	+++	440,4	210	+++	414,3
204	+++	454,4	211	+++	414,3
205	+++	454,4	212	+++	376,2
			213	+++	375,2
			214	+++	388,3
			215	+++	388,3
			216	+++	403,3
			217	+++	403,3
			218	+++	396,2

Пример 17. Метаболическая стабильность.

Метаболическую стабильность соединений оценивали с помощью микросом печени человека (от Corning или XenoTech, LLC) с использованием 96-луночного планшета. Соединения инкубировали при 37°C при 1 мкМ конечной концентрации в микросомальной матрице (0,5 мг/мл общего белка) в присутствии или отсутствии кофактора НАДФН. В анализе использовали систему регенерации НАДФН, состоящую из НАДФ, MgCl₂, изолимонной кислоты и изоцитратдегидрогеназы. Ферментативные реакции проводили в течение 0, 5, 10, 20, 30 или 60 минут до прекращения реакций посредством добавления ацетонитрила, содержащего толбутамид и внутренние стандарты лабеталола (100 нг/мл). После встряхивания в течение 10 мин планшеты подвергали центрифугированию (4000 об/мин при 4°C) в течение 20 мин и супернатанты смешивали 1:3 с водой со степенью очистки для ВЭЖХ. Образцы анализировали с помощью ЖХМС/МС с использованием соответствующих MRM-переходов для каждого аналита и внутреннего стандарта (ВС). Для определения процента соединения, оставшегося в каждый момент времени, использовались отношения площади пика Аналит/ВС.

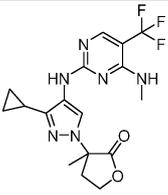
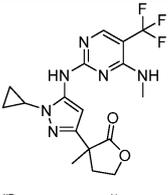
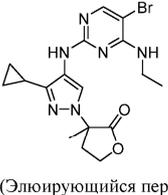
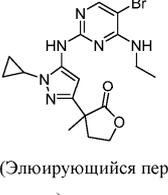
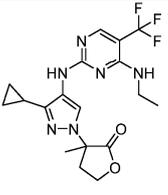
Внутренний клиренс (Cl_{int}, выраженный в мл·мин⁻¹·мг⁻¹) рассчитывали из константы элиминирования первого порядка (k, мин⁻¹) распада тестового продукта и объема инкубации. Данные значения были масштабированы до внутреннего клиренса органов (Cl_{int}) с использованием специфических масштабных

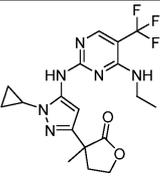
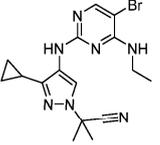
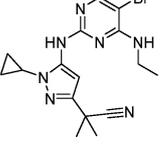
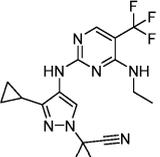
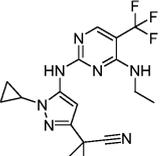
факторов человека (48,8 мг микросомального белка на 1 г печени, 25,7 г печени на кг массы тела). CL_{int} органов затем превращали в клиренс печени (CL_{hep} , мл·мин⁻¹·кг⁻¹) с использованием тщательно перемешанной модели элиминирования печенью, где Q_h представляет собой человеческий печеночный кровоток (20,7 мл·мин⁻¹·кг⁻¹).

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

CL_{hep} - прогнозируемый клиренс человека в печени на основе вышеуказанного анализа in vitro. Более низкое значение указывает на то, что меньшее количество соединения удаляется печенью. Неожиданно было обнаружено, что соединения, содержащие C5-пиразол присоединенный к аминопиримидиновому ядру, обеспечивают более низкий клиренс (то есть улучшенную стабильность) по сравнению с соединениями, содержащими C4-пиразол присоединенный к аминопиримидиновому ядру, без значительного изменения в активности.

Таблица 3

№ Соединения	Структура	LRRK2 TR-FRET IC ₅₀ (нМ)	Микросомы печени человека CL _{hep} (мл/мин/кг)
122	 (Элюирующийся первым изомер)	0,72	9,856
155	 (Элюирующийся первым изомер)	1,95	5,519
114	 (Элюирующийся первым изомер)	1,05	16,508
150	 (Элюирующийся первым изомер)	1,22	11,077
104	 (Элюирующийся первым изомер)	0,96	11,59

143	 (Элюирующийся первым изомер)	1,21	7,81
93		1,87	17,663
141		3,94	13,508
118		1,55	7,81
131		4,98	2,237

Пример 18. Проницаемость MDR1-MDCK.

Гематоэнцефалический барьер (BBB) отделяет циркулирующую кровь от внеклеточной жидкости центральной нервной системы (ЦНС). Пассивная проницаемость мембраны (P_{app}) и потенциал эффлюкса субстрата MDR1 (P-гликопротеин) определяли с использованием клеточной линии MDR1-MDCK в качестве модели эффективной проницаемости соединения через BBB. Двухнаправленный анализ проводили в предварительно обработанных клетках MDR1-MDCK с использованием 12 или 96-луночного планшета в отсутствие или в присутствии ингибитора MDR1 (GF120918 или VBACpodar). Анализы проводили в двух повторениях в транспортном буфере (HBSS, pH 7,4) в течение 90 или 120 минут при 37°C, используя концентрацию испытуемого соединения 1 мкМ. Цельность монослоя была подтверждена с использованием Люциферина желтого и подходящие позитивные контрольные образцы для пассивной проницаемости и MDR1 были включены в каждый эксперимент. После инкубации образцы из донорских и приемных отделений удаляли и гасили ацетонитрилом, содержащим соответствующий внутренний стандарт (ВС). Белок осаждали центрифугированием в течение 10 мин при 3220g и супернатанты разбавляли в ультрачистой воде (если необходимо) до анализа с помощью ЖХМС/МС с использованием соответствующих MRM-переходов для аналитов и ВС. P_{app} (кажущаяся проницаемость, выраженная в см/с [сантиметр/секунда]), рассчитывалась по следующему уравнению:

$$P_{app}(\text{см/сек}) = \frac{dC_R}{dt} \times \frac{V_R}{(\text{Площадь} \times C_A)} \quad \text{или} \quad \frac{V_R}{\text{Площадь} \times \text{Время}} \times \frac{C_R}{C_0}$$

где V_R представляет собой объем раствора в приемной камере (апикальная или базолатеральная сторона), площадь представляет собой площадь поверхности мембраны вставки, время представляет собой время инкубации, выраженное в секундах, C_R представляет собой отношение площади пиков (аналит/ВС) в отделении приемника, C_A представляет собой среднее значение начальной и конечной концентрации в донорской камере, а C_0 представляет собой начальное отношение площади пиков в донорской камере. P_{app} определяли как в апикальном-базолатеральном (A→B), так и базолатеральном-апикальным (B→A) направлениях.

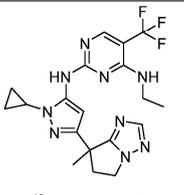
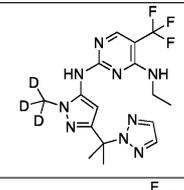
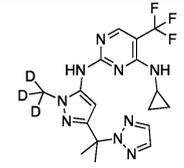
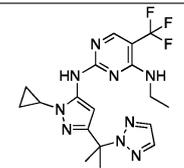
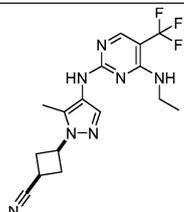
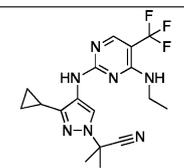
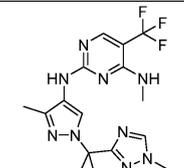
Монослойные коэффициенты эффлюкса (ER) были получены с использованием следующего уравнения:

$$ER = \left[\frac{P_{app}(B \rightarrow A)}{P_{app}(A \rightarrow B)} \right]$$

Соединения с отношением эффлюкса MDR1-MDCK менее или равным пяти, вероятно, демонстрируют способность пересекать гематоэнцефалический барьер. Соединения, имеющие 1,2,3-триазольный

заместитель, были на удивление проницаемыми для мозга по сравнению с молекулами, имеющими 1,2,4-триазольный фрагмент.

Таблица 4

№ Соединения	Структура	LRRK2 TR-FRET IC ₅₀ (нМ)	Микросомы печени человека CL _{пер} (мл/мин/кг)	MDR1 ER
172	 (Элюирующийся вторым изомер)	1,47	19,9	42
34		2,31	0,75	4,8
68		2,23	3,18	4,01
78		3,69	4,81	2
27		3,41	7,81	0,88
118		1,55	7,81	0,83
218		5,91	0	86,02

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Изобретения, иллюстративно описанные в данном документе, могут подходящим образом практиковаться в отсутствие любого из элементов или элементов, ограничения или ограничений, конкретно не раскрытых в данном документе. Так, например, термины "включающий", "включающий в себя", "содержащий" и т.д. должны восприниматься экспансивно и без ограничений. Кроме того, используемые в данном документе термины и выражения использовались как термины описания, а не ограничения, и в дальнейшем нет намерения использовать такие термины и выражения для

исключения любых эквивалентов показанных и описанных признаков или их частей, но при этом возможны различные модификации в объеме заявленного изобретения.

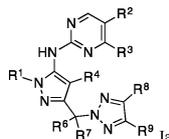
Таким образом, следует понимать, что, хотя настоящее изобретение было конкретно раскрыто в предпочтительных вариантах осуществления и необязательных аспектах, модификация, усовершенствование и изменение изобретений, воплощенных в настоящей заявке, могут быть использованы специалистами в данной области и что такие модификации, усовершенствования и варианты рассматриваются в рамках настоящего изобретения. Представленные в данном документе материалы, способы и примеры представляют собой предпочтительные варианты осуществления, и являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема изобретения. Изобретение описано в данном документе широко и в целом. Каждый из более узких видов и субгенерических группировок, входящих в общее описание, также является частью изобретения. Это включает в себя общее описание изобретения с оговоркой или отрицательным ограничением, удаляющим какой-либо предмет из рода, независимо от того, указан или нет опущенный материал конкретно в данном документе. Кроме того, когда признаки или аспекты изобретения описаны в терминах групп Маркуша, специалисты в данной области техники поймут, что изобретение также описано таким образом в терминах любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, явно включены в качестве ссылки во всей их полноте, в той же степени, как если бы каждая из них была включена в данный документ посредством ссылки отдельно. В случае конфликта настоящая спецификация, включая определения, является превалярующей.

Следует понимать, что, хотя раскрытие описано в связи с вышеприведенными вариантами осуществления, приведенное выше описание и примеры предназначены лишь для иллюстрации и не ограничивают объем данного раскрытия. Для специалистов в данной области техники будут очевидны другие аспекты, преимущества и модификации в рамках раскрытия настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы Ia



или его фармацевтически приемлемая соль, дейтерированный аналог, стереоизомер или смесь стереоизомеров,

где R¹ представляет собой C₃₋₆циклоалкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена, гидроксиллом или циано, или C₁₋₆алкил, необязательно замещенный галогеном;

R² представляет собой галоген, циано или C₁₋₆алкил, необязательно замещенный галогеном;

R³ представляет собой C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкокси или -N(R¹¹)(R¹²);

R⁴ представляет собой водород или галоген;

R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой водород или C₁₋₆алкил, необязательно замещенный галогеном; и

R⁸ и R⁹, каждый независимо, представляют собой водород, циано, галоген, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкокси; и

R¹¹ и R¹², каждый независимо, представляют собой водород, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил.

2. Соединение по п.1, где R⁶ и R⁷ представляют собой метил.

3. Соединение по п.1, где по меньшей мере один из R⁸ и R⁹ представляет собой водород.

4. Соединение по п.3, где оба R⁸ и R⁹ представляют собой водород.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой необязательно замещенный циклопропил или необязательно замещенный циклобутил.

6. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой циклопропил, циклобутил, гидроксциклобут-3-ил, цианоциклобут-3-ил или фторциклобут-3-ил.

7. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой CD₃, этил или проп-2-ил.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R² представляет собой бром.

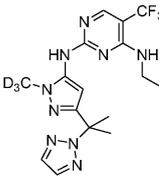
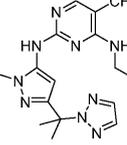
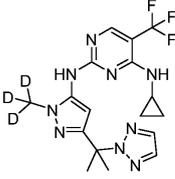
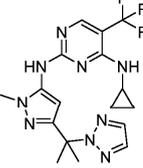
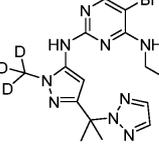
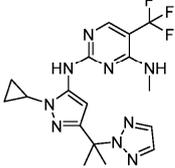
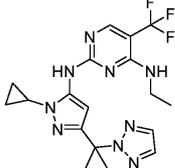
9. Соединение по любому из пп.1-7, где R² представляет собой -CF₃.

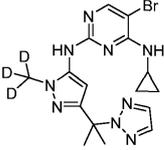
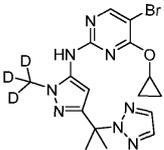
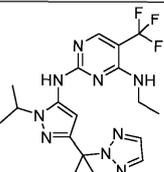
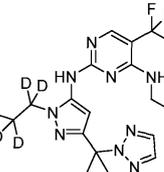
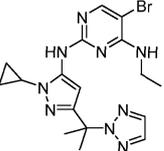
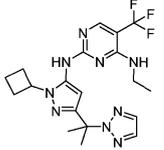
10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R³ представляет собой циклопропил, метокси, циклопропиламино, -NH(CH₃) или -NH(CH₂CH₃).

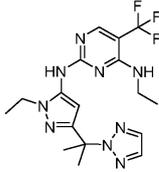
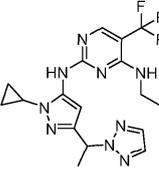
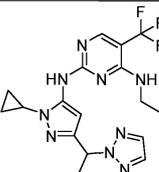
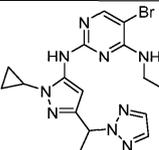
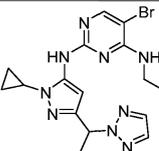
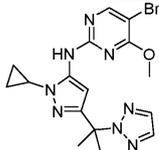
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R⁴ представляет собой водород.

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R¹ представляет собой C₃₋₆циклоалкил, независимо замещенный одним или более гидроксидом или циано; R² представляет собой галоген или C₁₋₆фторалкил; R³ представляет собой -N(R¹¹)(R¹²) или C₁₋₆алкокси и R⁴ представляет собой H.

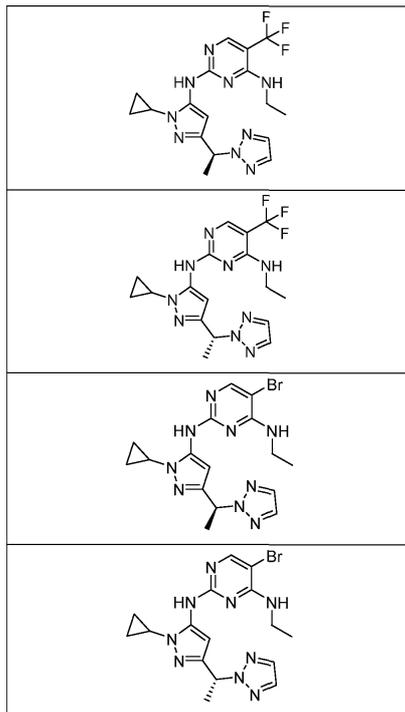
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из

№	Структура
34	
57	
68	
69	
75	
77	
78	

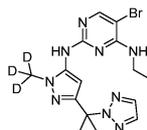
79	
81	
86	
88	
126	
127	

129	
137	 <p>(Элюирующийся первым изомер)</p>
138	 <p>(Элюирующийся вторым изомер)</p>
146	 <p>(Элюирующийся первым изомер)</p>
147	 <p>(Элюирующийся вторым изомер)</p>
157	

14. Соединение по п.13, выбранное из

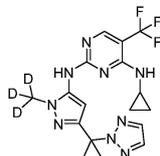


15. Соединение, имеющее структуру



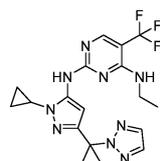
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение, имеющее структуру



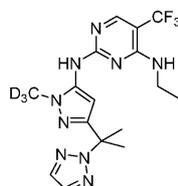
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение, имеющее структуру



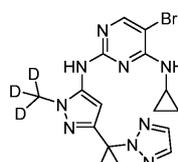
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере, частично богатой лейцином повторной киназой 2 (LRRK2), содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль, дейтерированный аналог, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

21. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере, частично LRRK2, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции по п.20 субъекту, нуждающемуся в этом.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона или деменцию.

24. Способ по п.21, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой расстройство центральной нервной системы (ЦНС).

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что расстройство ЦНС представляет собой болезнь Альцгеймера или леводопа-индуцированную дискинезию.

26. Способ по п.21, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой рак.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что рак представляет собой рак почек, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак крови, папиллярный рак, рак легких, острый миелогенный лейкоз или множественную миелому.

28. Способ по п.21, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой проказу, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, боковой амиотрофический склероз, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилоартрит.

30. Способ повышения когнитивной памяти, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции по п.20 субъекту, нуждающемуся в этом.

31. Применение соединения по п.1 для лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере, частично LRRK2 киназой.

32. Применение по п.31, где заболевание или состояние, опосредованное, по меньшей мере, частично LRRK2 киназой, представляет собой нейродегенеративное заболевание, рак или воспалительное заболевание.

33. Применение по п.31, где заболевание или состояние, опосредованное, по меньшей мере, частично LRRK2 киназой, представляет собой болезнь Альцгеймера, леводопа-индуцированную дискинезию, болезнь Паркинсона, деменцию, боковой амиотрофический склероз (БАС), рак почек, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак крови, папиллярный рак, рак легких, острый миелогенный лейкоз, множественную миелому, проказу, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, боковой амиотрофический склероз, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилоартрит.

34. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания, рака или воспалительного заболевания.

35. Применение соединения по п.1 для изготовления лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера, леводопа-индуцированной дискинезии, болезни Паркинсона, деменции, бокового амиотрофического склероза, рака почек, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака крови, папиллярного рака, рака легких, острого миелогенного лейкоза, множественной миеломы, проказы, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, бокового амиотрофического склероза, ревматоидного артрита или анкилозирующего спондилоартрита.

