



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110910** (13) **C2**

(51) МПК (2016.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

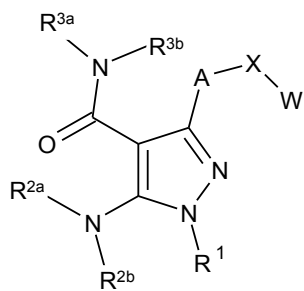
(21) Номер заявки:	а 2015 04267	(72) Винахідник(и):	Спрінгер Джон Роберт (US),
(22) Дата подання заявки:	01.11.2013		Девадас Балекудру (US),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.02.2016		Герленд Денні Джеймс (US),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/721,920, 61/772,028		Грепперхаус Маргарет Ланахан (US),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	02.11.2012, 04.03.2013		Хан Сеунгіл (US),
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		Хокермен Сюзан Лендіс (US),
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.07.2015, Бюл.№ 14		Хьюс Роберт Оуен (US),
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2016, Бюл.№ 4	(73) Власник(и):	ПФАЙЗЕР ІНК.,
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IB2013/059846, 01.11.2013		235 East 42nd Street, New York, New York
			10017, United States of America (US)
		(74) Представник:	Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
		(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011029046 A1, 10.03.2011
			WO 2009011880 A2, 22.01.2009
			WO 2011159857 A1, 22.12.2011

(54) КАРБОКСАМІДНІ ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ ТИРОЗИНКІНАЗИ БРУТОНА, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Даний документ описує сполуки

UA 110910 C2



що утворюють ковалентні зв'язки з тирозинкіназою Брутона (ТКБ). Описані способи отримання таких сполук. Також описані фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки. Описані способи використання інгібіторів ТКБ, самих по собі або в комбінації з іншими терапевтичними агентами, для лікування аутоімунних захворювань або станів, гетероімунних захворювань або станів, раку, включаючи лімфому, і запальних захворювань або станів.

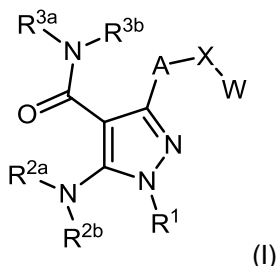
Передумови створення винаходу

Сигналізація за допомогою рецепторів В-клітин (BCR) може привести до різних біологічних результатів частково залежно від стадії розвитку В-клітин. Помилкова сигналізація за допомогою BCR може викликати дерегуляцію функції В-клітин та/або утворення аутоантитіл, що може привести до аутоімунних та/або запальних захворювань. Лікарські засоби, такі як ритуксан, які виснажують В-клітини, є ефективними в лікуванні запальовальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит. Тирозинкіназа Брутона (ТКБ) є членом сімейства ТЕС-кіназ і регулятором розвитку, активації, сигналізації і виживання В-клітин. ТКБ є даунстрім шляхом для BCR. У людей мутація ТКБ викликає Х-зв'язану гамаглобулінемію, яка приводить до імунодефіциту, погіршення дозрівання В-клітин, зниження рівня периферичних В-клітин і зниження мобілізації кальцію після стимулювання через BCR. Додаткові дані про роль ТКБ в аутоімунних і запальовальних захворюваннях були отримані з використанням як мишиних нокаут моделей ТКБ, так і фармакологічних інгібіторів. Окрім В-клітин, ТКБ експресується на декількох інших типах клітин, які можуть брати участь в захворюванні, наприклад: тучні клітини, базофіли, нейтрофіли, моноцити та остеокласти. З вищевикладеного очевидно, що інгібітори ТКБ можуть забезпечити істотну терапевтичну користь пацієнтам, страждаючим від наступних захворювань: розсіяний склероз, діабет типу I, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, важка міастенія, алергічний риніт, синдром Шегрена, В-клітинна лімфома та лейкемія.

Короткий опис

Даний документ описує інгібітори тирозинкінази Брутона (ТКБ). Даний документ також описує способи синтезу таких інгібіторів, способи використання таких інгібіторів в лікуванні захворювань, включаючи захворювання, де інгібування ТКБ забезпечує терапевтичний ефект у пацієнта із захворюванням. Також описані фармацевтичні композиції, що містять інгібітор ТКБ.

Сполуки, описані в даному документі, включають сполуки формули (I), що мають структуру, і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, естери, кислоти та проліки. Зокрема, один аспект винаходу відноситься до сполук формули (I):



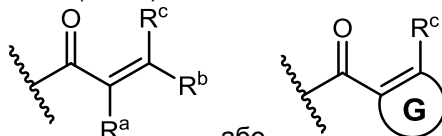
або їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично активних метаболітів, фармацевтично прийнятних проліків, або фармацевтично прийнятних сольватів, де

A означає арилен, 5-членний гетероарилен або 6-членний гетероарилен, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^6 , незалежно вибраними з групи, що складається з наступних: (C_1-C_4) алкіл, гало (C_1-C_4) алкіл, гало, гідрокси і (C_1-C_4) алкокси;

X означає O, S, C(=O), CH(OR⁴) або C(R^{5a})(R^{5b});

W означає арил, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома чотирма або п'ятьма R^7 , незалежно вибраними з групи, що складається з наступних: (C_1-C_4) алкіл, гало (C_1-C_4) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, 4-6 —членний насичений гетероцикл, гало, гідрокси, гідрокси (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкокси, гідрокси (C_2-C_4) алкокси і гало (C_1-C_4) алкокси;

R¹ означає 4-8 членний азот-вмісний гетероцикліл, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково додатково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з наступних: (C_1-C_4) алкіл, гало (C_1-C_4) алкіл, гало, гідроксил та (C_1-C_4) алкокси;



R означає ціано, ціано (C_1-C_3) алкіл,

R^{2a}, R^{2b}, R^{3a} і R⁴ є незалежно вибраними з групи, що складається з водню або (C_1-C_3) алкілу;

R^{5a} і R^{5b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, гало і (C_1-C_3) алкілу;

R^a означає водень, гало, ціано, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, (C_1-C_4) алкілсульфоніл, або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений гало, гідроксилем, (C_1-C_6) алкокси або гало (C_1-C_6) алкокси;

R^b і R^c незалежно вибрані з групи, що складається з водню, гало, ціано, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкіла, $C(=O)R^d$ і (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним, двома або трьома R^f , незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси і арилу; або R^b і R^c узяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний карбоцикліл або гетероцикліл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f , незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси; гало (C_1-C_6) алкокси і арилу;

R^d означає (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $N(R^e)_2$ або арил;

R^e незалежно вибраний для кожного випадку з групи, що складається з водню і (C_1-C_4) алкілу, або обидва R^e узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний гетероцикліл; і

G означає 5-7-членний карбоцикліл або гетероцикліл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f , незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси; гало (C_1-C_6) алкокси і арилу.

Наступний аспект відноситься до фармацевтичних композицій, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу або його фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків, або фармацевтично прийнятного сольвату. У певних варіантах здійснення, композиції, описані в даному документі, також включають фармацевтично прийнятний розчинник, наповнювач та/або зв'язуючу речовину.

Інший аспект винаходу відноситься до способу лікування суб'єкта, страждаючого від медичного розладу. Спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки(й) винаходу або його фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків, або фармацевтично прийнятного сольвату. Сполуки, описані в даному документі, можуть бути використані для лікування великої кількості розладів. Наприклад, сполуки, описані в даному документі, можуть бути використані для лікування раку, імунного розладу або запального розладу, такого як ревматоїдний артрит, псоріаз, хронічна хвороба «трансплантат-проти-хазяїна», гостра хвороба «трансплантат-проти-хазяїна», хвороба Крону, запальна хвороба кишечника, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, целиакія-спру, ідіопатична тромбоцитопенічна тромбозна пурпура, важка міастенія, синдром Шегрена, склеродермія, виразковий коліт, астма, епідермальна гіперплазія, і інші медичні розлади, описані в даному документі.

Інші об'єкти, ознаки і переваги способів і композицій, описаних в даному документі, стануть очевидними з подальшого детального опису. Проте слід розуміти, що детальний опис і конкретні приклади, хоча і описують конкретні варіанти здійснення, приведені тільки з метою ілюстрації, з причини того, що фахівцеві в галузі очевидна можливість різних модифікацій і змін в рамках винаходу.

Детальний опис

Винахід відноситься до сполук, фармацевтичних композицій, способів інгібування активності ТКБ і терапевтичним застосуванням вказаних сполук і фармацевтичних композицій. Даний винахід використовує, поки не вказане зворотне, стандартні технології органічної хімії, фармакології, молекулярної біології (включаючи рекомбінантні техніки), клітинної біології, біохімії, і імунології. Така техніка пояснена в літературі, такий як "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); "Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds.); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel et al., eds., 1987, and periodic updates); та "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan et al., eds., 1991), кожна з яких включена за допомогою посилань.

Назви розділів даного документа використані тільки з організаційною метою і не повинні обмежувати описувані об'єкти. Всі документи, або частини документів, на які посилаються в заявці, включаючи, але не обмежуючись патентами, патентними заявками, статтями, книгами, керівництвом і трактатами, включені в даний документ за допомогою посилань.

Різні аспекти винаходу викладені в нижченаведених розділах; проте, аспекти винаходу, описані в одній конкретній секції, не повинні обмежуватися однією секцією. Також, коли змінна не супроводжується визначенням, залишається попереднє визначення змінної.

Визначення термінів

Потрібно розуміти, що наведений вище короткий опис і подальший детальний опис приведені тільки з метою пояснення і наведення прикладів, і не обмежують заявлені об'єкти

винаходу. У цій заявці, застосування однини не включає множинне і навпаки. У цій заявці, застосування "або" означає "та/або", поки не вказане зворотне. Також, застосування терміну "включаючи" не є таким, що обмежує.

Потрібно розуміти, що способи і композиції, описані в даному документі, не обмежені певною методологією, протоколами, клітинними лініями, конструктами і реагентами, описаними в даному документі, і таким чином можуть бути змінені. Потрібно так само розуміти, що використана термінологія тільки описує певні варіанти здійснення, і не обмежує заявлені способи і композиції, які обмежуються тільки формулою винаходу.

Термін "Тирозинкіназа Брутона", як вказано в даному документі, відноситься до тирозинкінази Брутона виду *homo sapiens*, як описано в, наприклад, патенті США № 6,326,469 (номер доступу в GenBank NP.sub.--000052).

Термін "гомолог тирозинкінази Брутона", як вказано в даному документі, відноситься до ортологів тирозинкінази Брутона, наприклад, ортологів мишей (номер доступу в GenBank AAB47246), собак (номер доступу в GenBank XP.sub.--549139.), щурів (номер доступу в GenBank NP.sub.--001007799), курок (номер доступу в GenBank NP.sub.--989564), або смугастої перцини (номер доступу в GenBank XP.sub.--698117), і гібридним білкам будь-якого з вищенаведених, які проявляють кіназну активність по відношенню до одного або більше субстратів тирозинкінази Брутона.

Термін "гомологічний цистеїн", як вказано в даному документі, відноситься до залишку цистеїну, що має положення в послідовності, гомологічне положенню цистеїну 481 тирозинкінази Брутона, як вказаний в даному документі. Наприклад, цистеїн 482 є гомологічним цистеїном ортолога тирозинкінази Брутона щура; цистеїн 479 є гомологічним цистеїном ортолога курки; і цистеїн 481 є гомологічним цистеїном ортолога смугастої перцини. У іншому прикладі, гомологічний цистеїн ТХК, член сімейства кіназ Тес, що відносяться до Тирозину Брутона, означає Cys 350. Інші приклади кіназ, що містять гомологічні цистеїни, показані на фігурі 1 опублікованої патентної заявки США № 2012/252822, включеної в даним документ за допомогою посилання. Також можна подивитися вирівнювання послідовностей тирозинкіназ (ТК), опубліковане на сайті kinase.com/human/kinome/phylogeny.html.

Термін "інгібітор ТКБ", як вказано в даному документі, відноситься до інгібітору ТКБ, який може утворювати ковалентний зв'язок з амінокислотним залишком ТКБ. У одному варіанті здійснення, інгібітор ТКБ може утворювати ковалентний зв'язок із залишком Cys ТКБ.

Термін "модулювати", як вказано в даному документі, означає взаємодіяти з мішенню безпосередньо або опосередковано з метою зміни активності мішені, включаючи, наприклад, поліпшення активності мішені, інгібування активності мішені, обмеження активності мішені, або збільшення активності мішені.

Як використано в даному документі, термін "модулятор" відноситься до сполуки, що змінює активність молекули. Наприклад, модулятор може викликати зменшення або збільшення рівня активності молекули, в порівнянні з рівнем активності за відсутності модулятора. У певних варіантах здійснення, модулятор є інгібітором, що зменшує рівень однієї або більше активності молекули. У певних варіантах здійснення, модулятор є активатором, що збільшує як мінімум одну активність молекули. У певних варіантах здійснення присутність модулятора приводить до активності, якої немає за відсутності модулятора.

Термін "гетероатом" відноситься до атома, який не є вуглецем або воднем. Гетероатоми зазвичай незалежно вибирають з кисню, сірки, азоту, кремнію і фосфору, але не обмежуються ними. У варіантах здійснення, де присутні два або більше гетероатомів, ці два або більше гетероатоми можуть бути однаковими або різними.

Термін "алкіл" відноситься до лінійного або розгалуженого насиченого гідрокарбильного замісника (тобто, замісника, отриманого з вуглеводню видаленням водню), що містить 1-12 атомів вуглецю. Приклади таких замісників включають метил, етил, пропіл (включаючи н-пропіл і ізопропіл), Бутил (включаючи н-бутил, ізобутил, втор.-бутил і трет.-бутил), пентил, ізоаміл, гексил тощо.

Терміни "галоалкіл" і "галоалкокси" включають алкіл і алкокси структури, відповідно, де як мінімум один водень заміщений атомом галогену. У певних варіантах здійснення, де два або більше атома водню заміщено атомами галогену, атоми галогену є однаковими. У інших варіантах здійснення, де два або більше атома водню заміщено атомами галогену, атоми галогену не є однаковими.

Термін "фторалкіл", як вказано в даному документі, відноситься до алкільної групи, де як мінімум один водень заміщений атомом фтору. Приклади фторалкіла включають, але не обмежуються наступними: -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃ тощо

Термін "циклоалкіл" відноситься до карбоциклічного замісника, отриманого видаленням водню з насиченої карбоциклічної молекули, і що має 3-10 атомів вуглецю. У одному варіанті здійснення, циклоалкільний замісник містить 3-10 атомів вуглецю. Циклоалкіл може мати одне кільце, що містить звичайні 3 - 6 атомів кільця. Приклади циклоалкіла включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Альтернативно, циклоалкіл може мати 2 або 3 приконденсованих кільця, таких як біцикло[4.2.0]октан і декалініл, і має називатися "біциклоалкілом".

Термін "арил" відноситься до ароматичного замісника, що містить одне кільце, або два або три кільця, що конденсують. Арил може містити 6-18 атомів вуглецю. Наприклад, арильний замісник може містити 6-14 атомів вуглецю. Термін "арил" може відноситися до замісників, таких як феніл, нафтил і антраценіл. Термін "арил" також включає замісники, такі як феніл, нафтил і антраценіл, приконденсовані до C₄-10-карбоциклічного кільця, такого як C₅ або C₆-карбоциклічне кільце, або до 4- 10-членного гетероциклічного кільця, де група, що має такий конденсований арил як замісник, приєднана до ароматичного вуглецю арильної групи. Коли така конденсована арильна група заміщена одним або більше замісниками, один або більше замісники, поки не вказане зворотне, кожен приєднаний до ароматичного вуглецю конденсованої арильної групи. Конденсоване C₄-10-карбоциклічне або 4-10-членне гетероциклічне кільце може необов'язково бути заміщене галогеном, C₁₋₆алкілом, C₃₋₁₀циклоалкілом або =O. Приклади арилу включають відповідно феніл, нафталеніл, тетрагідронафталеніл (так само відомий як "тетралініл"), інденіл, ізоінденіл, інданіл, антраценіл, фенантреніл, бензонафтеніл (так само відомий як "феналеніл") і флуореніл.

Термін "арилен" відноситься до бівалентного радикала, утвореного видаленням атома водню з арилу, як описано вище.

В деяких випадках, кількість атомів в циклічному заміснику, що містить один або більше гетероатоми (тобто, гетероарил або гетероциклоалкіл), вказано за допомогою префікса "А-В членний", де А означає мінімальне, а В означає максимальну кількість атомів, що утворюють циклічний залишок замісника. Таким чином, наприклад, 5-8 членний гетероциклоалкіл відноситься до гетероциклоалкілу, що містить 5 - 8 атомів, включаючи один або більше гетероатоми, в циклічному залишку гетероциклоалкілу.

Термін "гідрокси" або "гідроксил" відноситься до OH.

Термін "ціано" (так само відомий як "нітрил") означає CN.

Терміни "галоген" і "гало" означає фтор (який позначають як F), хлор (який позначають як Cl), бром (який позначають як Br), або йод (який позначають як I). У одному варіанті здійснення, галоген означає хлор. У іншому варіанті здійснення, галоген означає фтор. У іншому варіанті здійснення, галоген означає бром.

Терміни "гетероциклоалкіл" і "гетероцикліл" використовують взаємозамінний і вони відносяться до замісника, отриманого видаленням водню з насиченої або частково насиченої системи кілець, що містить 4 - 14 кілець атома, де як мінімум один з кільцевих атомів є гетероатомом, вибраним з кисню, азоту або сірки. Наприклад, як вказано в даному документі, термін "4-10-членний гетероциклоалкіл" означає замісник, представлений одним кільцем з 4 - 10 членами. Гетероциклоалкіл альтернативно може містити 2 або 3 конденсовані кільця, де як мінімум одне таке кільце містить гетероатом як кільцевий атом (тобто, азот, кисень або сірка). У групі, де замісником є гетероциклоалкіл, кільцевий атом гетероциклоалкіла, приєднаний до групи, може бути одним з гетероатомів, або це може бути кільцевий атом вуглецю, де кільцевий атом вуглецю може знаходитися в тому ж кільці що і гетероатом(и), або де кільцевий атом вуглецю може знаходитися в іншому кільці у відмінності від гетероатому(ів). Аналогічно, якщо гетероциклоалкільний замісник у свою чергу заміщений групою або замісником, то група або замісник можуть бути приєднані до гетероатому(ів), або кільцевого атома вуглецю, де кільцевий атом вуглецю може знаходитися в тому ж кільці що і як мінімум один гетероатом, або де кільцевий атом вуглецю може знаходитися в іншому кільці у відмінності від гетероатому(ів).

Термін "гетероарил" відноситься до замісника, отриманого видаленням водню з ароматичної системи кілець, що містить 5 - 14 кільцевих атомів, де як мінімум один з кільцевих атомів є гетероатомом (тобто, кисень, азот або сірка), і де кільцеві атоми, що залишилися, незалежно вибирають з групи, що складається з вуглецю, кисню, азоту і сірки. Гетероарил може бути представлений одним кільцем, або 2 або 3 конденсованими кільцями. Приклади гетероарильних замісників включають, але не обмежуються наступними: 6-членні кільцеві замісники, такі як піридил, піразил, піримідиніл і піридазиніл; 5-членні кільцеві замісники, такі як триазоліл, імідазоліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, або 1,3,4-оксадіазоліл і ізотіазоліл; 6/5-членні кільцеві конденсовані замісники, такі як бензотіофураніл, ізобензотіофураніл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, пуриніл, і антраніліл; і 6/6-

членні кільцеві замісники, що конденсують, такі як хинолініл, изохинолініл, циннолініл, хіназолініл і 1,4-бензоксазиніл. У групі, що містить гетероарильний замісник, кільцевий атом гетероарильного замісника, приєднаний до групи, може означати як мінімум один гетероатом, або може означати кільцевий атом вуглецю, де кільцевий атом вуглецю може знаходитися в тому ж кільці що і як мінімум один гетероатом, або де кільцевий атом вуглецю може знаходитися в іншому кільці у відмінності від як мінімум одного гетероатома. Аналогічно, якщо гетероарильний замісник у свою чергу заміщений групою або замісником, група або замісник можуть бути приєднані до гетероатома, або він може бути приєднаний до кільцевого атому вуглецю, де кільцевий атом вуглецю може знаходитися в тому ж кільці що і гетероатом(и), або де кільцевий атом вуглецю може знаходитися в іншому кільці у відмінності від гетероатома(ів). Термін "гетероарил" так само включає піридил N-оксиди і групи, що містять піридин N-оксидне кільце.

Термін "гетероарилен" відноситься до бівалентного радикала, утвореного видаленням водню з гетероарилу, як описано вище.

Цей опис використовує терміни "замісник" "радикал" і "група" взаємозамінно.

Якщо група замісників колективно описана як необов'язково заміщена одним або більше замісниками, ця група може включати: (1) незаміщувані замісники (2) заміщувані замісники, незаміщені необов'язковими замісниками, та/або (3) заміщувані замісники, заміщені одним або декількома необов'язковими замісниками.

Якщо замісник описаний як "може бути заміщений" або є необов'язково заміщеним певним числом не-водневих замісників, цей замісник може бути (1) незаміщеним; або (2) заміщеним певним числом не-водневих замісників або максимальною кількістю положень, що заміщаються, на заміснику. Таким чином, наприклад, якщо замісник описаний як гетероарил, необов'язково заміщений 1-3 не-водневими замісниками, тоді будь-який гетероарил з кількістю положень заміщення менше трьох 3 буде необов'язково заміщеним стількима не-водневими замісниками, скільки незаміщених положень у гетероарилу. Для ілюстрації, тетразоліл (який має тільки одне положення, що заміщається) буде необов'язково заміщеним одним не-водневим замісником. Для ілюстрації, якщо азот аміногрупи описаний як необов'язково заміщений 2-ма не-водневими замісниками, тоді азот буде необов'язковий заміщений 2-ма не-водневими замісниками, якщо азот аміногрупи є первинним азотом, тоді як азот аміногрупи буде необов'язковий заміщений тільки 1-м не-водневим замісником, якщо азот аміногрупи є вторинним азотом.

Префікс, приєднаний до замісника з полі-залишками, відноситься тільки до першого залишку. Для ілюстрації, термін "алкілциклоалкіл" включає два залишки: алкіл і циклоалкіл. Таким чином, префікс (C₁-C₆) для (C₁-C₆)алкілциклоалкіла означає, що залишок алкілу в алкілциклоалкілі містить 1 - 6 атомів вуглецю; префікс (C₁-C₆) -не описує залишок циклоалкіла. Для ілюстрації, префікс "гало" в галоалкоксиалкілі указує, що тільки залишок алкокси в алкоксиалкілі заміщений одним або більше галогеновими замісниками. Якщо заміщення галогеном відбувається тільки в залишку алкілу, замісник буде описаний як "алкоксигалоалкіл." Якщо заміщення галогеном відбувається як на залишку алкілу, так і на залишку алкокси, замісник буде описаний як "галоалкоксигалоалкіл."

Як використано в даному документі, термін "Формула (I) і Формула (II)" відносяться до "сполук(и) винаходу." Такі терміни так само включають всі форми сполуки Формула (I) і Формула (II) включаючи гідрати, сольвати, ізомери, кристалічні і некристалічні форми, ізоморфи, поліморфи, і їх метаболіти. Наприклад, сполуки Формули (I) і Формули (II) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть існувати в несольватованій і сольватованій формах. При міцному скріпленні розчинника або води, комплекс матиме чітку стехіометрію, незалежно від вологості. Коли, проте, розчинник або вода зв'язані неміцно, як в канальних сольватах і гігроскопічних сполуках, зміст води/розчинника залежатиме від вологості і сушки. У таких випадках, нестехіометричність буде нормою.

"Метаболіт" сполуки, описаної в даному документі, є похідною від тієї сполуки, яка утворюється при метаболізації сполуки. Термін "активний метаболіт" відноситься до біологічно активної похідної сполуки, яка утворюється при метаболізації сполуки. Термін "метаболізований", як вказано в даному документі, відноситься до суми процесів (включаючи, але не обмежуючись, реакціями гідролізу і реакціями, що каталізуються ферментами, такі як реакції окислення) за допомогою яких певні сполуки змінюються організмом. Таким чином, ферменти можуть викликати специфічні структурні зміни в з'єднанні. Наприклад, цитохром P450 каталізує різні окислювальні і відновлювані реакції, тоді як уридиндифосфатглюкуронілтрансферази каталізують перехід активованої молекули глюкуронової кислоти в ароматичні спирти, аліфатичні спирти, карбонові кислоти, аміни і вільні сульфгідрильні групи. Подальшу інформацію по метаболізму можна отримати в The

Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996). Метаболіти сполуки, описані в даному документі, можуть бути ідентифіковані шляхом введення сполук хазяїну і аналізу зразків тканини хазяїна, або шляхом інкубації сполук з клітками печінки *in vitro* і аналізу отриманих сполук. Обидва способи добре відомо в галузі. У деяких варіантах здійснення, метаболіти сполуки утворюються шляхом окислення і відповідають відповідній гідрокси-сполуці. У деяких варіантах здійснення, сполуки метаболізуються у фармакологічно активні метаболіти.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, описані в даному документі, отримують у вигляді проліків. "Проліки" відносяться до агента, що перетворюється на материнський лікарський засіб *in vivo*. Проліки часто використовують завдяки тому, що в деяких ситуаціях, їх легше ввести, чим материнський лікарський засіб. Вони можуть бути, наприклад, біодоступними при оральному введенні, тоді як материнський засіб ні. Проліки так само можуть мати покращену розчинність у фармацевтичній композиції в порівнянні з материнським засобом. Прикладом проліків є сполуки, описані в даному документі, які вводять як естер ("проліки") для полегшення переходу через клітинну мембрану, де розчинність у воді є несприятливою для рухливості, але яка потім метаболічно гідролізується в карбонові кислоти, активний суб'єкт, як тільки потрапляє в клітку, де розчинність у воді є перевагою. Наступним прикладом проліків може бути короткий пептид (поліамінокислота), приєднаний до кислотної групи, де пептид метаболізується для відтворення активного залишку. У певних варіантах здійснення, при введенні *in vivo*, проліки хімічно перетворюються на біологічно, фармацевтично або терапевтично активну форму сполуки. У певних варіантах здійснення, проліки ферментативно метаболізуються за одну або більше стадій або процесів в біологічно, фармацевтично або терапевтично активну форму сполуки. Для отримання проліків, фармацевтично активну сполуку модифікують таким чином, що активну сполуку буде відновлено при введенні *in vivo*. Проліки можуть бути сконструйовані для зміни метаболічної стабільності або транспортних характеристик ліків, для маскуванню побічних ефектів або токсичності, для поліпшення аромату ліків або для зміни характеристик або властивостей ліків. На підставі знань фармакондинамічних процесів і метаболізму лікарських засобів *in vivo*, фахівець в галузі може сконструювати проліки сполуки, якщо відома фармацевтично активна сполука (дивитися, наприклад, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985).

Пролікарські форми описаних в даному документі сполук, де проліки метаболізується *in vivo* з отриманням похідної, включені в об'єм прав, заявлений у формулі. В деяких випадках, деякі з описаних в даному документі сполук можуть бути проліками для іншої похідної або активної сполуки.

Проліки часто застосовують, тому що їх легше ввести, ніж материнські ліки. Вони можуть бути, наприклад, біодоступними при оральному введенні, тоді як материнський засіб ні. Проліки так само можуть мати покращену розчинність у фармацевтичній композиції в порівнянні з материнським засобом. Проліки можуть бути сконструйовані як оборотні лікарські похідні, для застосування як модифікатори для поліпшення транспорту лікарського засобу до сайт-специфічних тканин. У деяких варіантах здійснення, конструкція проліків збільшує ефективність розчинення у воді. Дивитися, наприклад, Fedorak et al., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed et al., *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 °F the A.C.S. Symposium Series; і Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, всі включено за допомогою посилань.

Сполуки винаходу можуть мати асиметричні атоми вуглецю. Зв'язки вуглець-вуглець сполуки винаходу можуть бути позначені, використовуючи суцільну лінію, суцільний клин або точковий клин. Використання суцільної лінії для позначення зв'язків з асиметричними атомами вуглецю означає, що всі можливі стереоізомери (наприклад, певні енантіомери, рацемічні суміші, тощо) у атома вуглецю включені. Використання суцільного або точкового клину для позначення зв'язків з асиметричними атомами вуглецю означає, що включений тільки показаний стереоізомер. Можливо, сполуки винаходу можуть містити більш ніж один асиметричний атом вуглецю. У таких сполук, застосування суцільної лінії для позначення зв'язків з асиметричними атомами вуглецю означає, що включені всі можливі стереоізомери. Наприклад, поки не вказане зворотне, передбачається, що сполуки винаходу можуть існувати як енантіомери та діастереомери або як рацемати і їх суміші. Використання суцільної лінії для позначення зв'язків з одним або більше асиметричними атомами вуглецю в сполуці винаходу, і застосування

суцільного або точкового клину для позначення зв'язків з іншими асиметричними атомами вуглецю в цій же сполуці означає, що присутня суміш діастереомерів.

Стереоізомери сполук винаходу включають цис- і транс- ізомери, оптичні ізомери, такі як R і S енантіомери, діастереомери, просторові ізомери, обертальні ізомери, конформаційні ізомери і таутомери сполук винаходу, включаючи сполуки, що проявляють більш ніж один вид ізомерії; і їх суміші (такі як рацемати і діастереомерні пари). Також включеними є кислотні- і основно-адитивні солі, де протиіон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічним, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

При кристалізації будь-якого рацемату можливі кристали двох різних типів. Першим типом є рацемічні сполуки (справжній рацемат), на які посилаються вище, де одна отримана гомогенна форма кристала містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другим типом є рацемічна суміш або конгломерат, де дві форми кристала, отримані в еквімолярних кількостях, містять один енантіомер.

Даний винахід також включає ізотопно-мічені сполуки, ідентичні сполукам формули (I) і (II), але за умови, що один або більше атоми замінені атомом, що має атомну масу або атомне число, що відрізняється від атомної маси або атомного числа, наявного в природі. Приклади ізотопів, які можна включити в сполуки винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як, але що не обмежуються наступними: ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl . Певні ізотопно-мічені сполуки Формули (I) і Формули (II), наприклад, в яких включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H і ^{14}O , використовують в лікарських засобах та/або аналізах по розподілу субстрату в тканинах. Мічені тритієм, тобто, ^3H і вуглецем-14, тобто, ^{14}C , ізотопи є особливо переважними завдяки легкості отримання і виявлення. Так само, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто, ^2H , може забезпечити певні терапевтичні переваги завдяки кращій метаболічній стабільності, наприклад, збільшеного періоду напіврозпаду *in vivo* або зменшеної дози і тому, в деяких випадках, можуть бути переважними. Ізотопно-мічені сполуки винаходу зазвичай отримують здійсненням процедур, описаних на Схемах та/або в Прикладах і Отриманнях нижче, шляхом заміщення ізотопно-міченого реагенту на неізотопно-мічений реагент.

Сполуки цього винаходу можуть бути використані у формі солей неорганічних або органічних кислот. Залежно від певної сполуки, сіль сполуки може бути переважною унаслідок однієї або більше фізичних властивостей солі, таких як покращена фармацевтична стабільність при різних температурах і вологості, або бажана розчинність у воді або маслі. В деяких випадках, сіль сполуки також може бути використана як допоміжна речовина при виділенні, очищенні та/або розчиненні сполуки.

Коли сіль планується вводити пацієнтові (у відмінності від, наприклад, використання *in vitro*), сіль бажано є фармацевтично прийнятною. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до солі, отриманої об'єднанням сполук Формули (I) і Формули (II) з кислотою, чий аніон, або основою, чий катіон, зазвичай вважається за прийнятний для поглинання людиною. Фармацевтично прийнятні солі придатні як продукти способів даного винаходу, унаслідок їх кращої розчинності у воді в порівнянні з батьківським сполуками. Для застосування в медицині, солі сполук цього винаходу є нетоксичними "фармацевтично прийнятними солями." Солі включені в термін "фармацевтично прийнятні солі" відносяться до нетоксичних солей сполук цього винаходу, які зазвичай отримують шляхом реакції вільної основи з прийнятною органічною або неорганічною кислотою.

Фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі сполук даного винаходу включають солі неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, фтористоводнева, борова, фторборна, фосфорна, метафосфорна, азотна, карбонова, сульфенова і сірчана кислота, і органічних кислот, таких як оцтова, бензолсульфенова, бензойна, лимонна, етансульфенова, фумарова, глюконова, гліконова, изотіонова, молочна, лактобіонова, малеїнова, яблучна, метансульфенова, трифторметансульфенова, бурштинова, толуолсульфенова, винокам'яна і трифтороцтова кислоти. Прийнятні органічні кислоти зазвичай включають, але не обмежуються наступними: аліфатичні, циклоаліфатичні, ароматичні, араліфатичні, гетероциклічні, карбоксильні і сульфенові класи органічних кислот.

Приклади прийнятних органічних кислот включають, але не обмежуються наступними: ацетат, трифторацетат, форміат, пропіонат, сукцинат, гліконат, глюконат, диглюконат, лактат, малат, винокам'яна кислота, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, піруват, аспартат, глутамат, бензоат, антранілова кислота, стеарат, саліцилат, п-гідроксибензоат, фенілацетат, манделат, ембонат (памоат), метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гідроксипантотенат, суфанілат, циклогексиламіносальфонат, алгінові кислоти 2-гідроксимасляна кислота, галактарат, галактуронат, адіпат, альгінат, бутират,

камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, глікогептаноат, гліцерофосфат, гептаноат, гексаноат, нікотинат, 2-нафталесульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, тіоціанат і ундеканоат.

Також, коли сполуки винаходу несуть кислотний залишок, їх фармацевтично прийнятні солі включають солі лужних металів, тобто, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; і солі утворені з прийнятними органічними лігандами, наприклад, четвертинними солями амонію. У іншому варіанті здійснення, основні солі утворюють з основ, які утворюють нетоксичні солі, включаючи солі алюмінію, аргініну, бензантину, холіну, диетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, меглюмину, оламіну, трометаміну і цинку.

Органічні солі можуть бути зроблені з солей вторинних, третинних або четвертинних амінів, таких як трометамін, диетиламін, N,N'-бензилетилениламін, хлорпрокаїн, холін, диетаноламін, етилендіамін, меглюмін (N-метилглюкамін) і прокаїн. Основні групи, що містять азот, можуть бути кватернізовані агентами, такими як нижчі алкіл(C₁-C₆) галіди (наприклад, метил, етил, пропіл і бутіл хлориди, броміди і йодиди), діалкіл сульфати (тобто, децил, лаурил, міристил і стеарил хлориди, броміди і йодиди), арилалкіл галіди (тобто, бензил і фенетил броміди), тощо

У одному варіанті здійснення, гемісолі кислот і основ можуть утворювати, наприклад, гемісульфатні і гемікальцієві солі.

Сполуки

У нижченаведеному описі описані сполуки ТКБ, прийнятні для застосування в способах даного винаходу. Поки не вказане зворотне, використовують звичайні способи мас-спектроскопії, ЯМР, ВЕРХ, хімії білків, біохімії, техніки рекомбінантної ДНК і фармакології. Крім того, послідовності нуклеїнових і амінокислот ТКБ (наприклад, людської ТКБ) відомі в галузі, як описано в, наприклад, патенті США № 6,326,469.

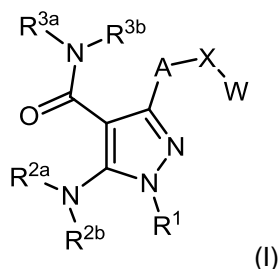
У певних варіантах здійснення, сполуки винаходи, описані в даному документі, є селективними до ТКБ і кіназам, що містять залишок цистеїну в положенні амінокислотної послідовності тирозинкінази гомологічному положенню амінокислотної послідовності цистеїну 481 в ТКБ.

Зазвичай, інгібітори ТКБ, використані в способах, описаних в даному документі, ідентифікують або характеризують в аналізах *in vitro*, наприклад, безклітинний біохімічний аналіз або клітинний функціональний аналіз. Такі аналізи придатні для визначення *in vitro* IC₅₀ для вказаних сполук.

У деяких варіантах здійснення, інгібітор ТКБ, використаний в способах, описаних в даному документі, інгібує кіназну активність ТКБ або гомолога ТКБ з *in vitro* IC₅₀ менше 10 мкМ. (наприклад, менше 1 мкМ, менше 0,5 мкМ, менше 0,4 мкМ, менше 0,3 мкМ, менше 0,1, менше 0,08 мкМ, менше 0,06 мкМ, менше 0,05 мкМ, менше 0,04 мкМ, менше 0,03 мкМ, менше 0,02 мкМ, менше 0,01, менше 0,008 мкМ, менше 0,006 мкМ, менше 0,005 мкМ, менше 0,004 мкМ, менше 0,003 мкМ, менше 0,002 мкМ, менше 0,001, менше 0,00099 мкМ, менше 0,00098 мкМ, менше 0,00097 мкМ, менше 0,00096 мкМ, менше 0,00095 мкМ, менше 0,00094 мкМ, менше 0,00093 мкМ, менше 0,00092, або менше 0,00090 мкМ).

У даному документі описані сполуки Формули (I), включаючи сполуки Формули (II). Так само в даному документі описані фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні сольвати, фармацевтично активні метаболіти і фармацевтично прийнятні проліки таких сполук. Забезпечуються фармацевтичні композиції, що включають як мінімум одну таку сполуку або її фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятний сольват, фармацевтично активний метаболіт або фармацевтично прийнятні проліки. У деяких варіантах здійснення, коли описані тут сполуки містять окислюваний атом азоту, атом азоту може бути перетворений на N-оксид відомими в галузі способами. У певних варіантах здійснення, забезпечуються ізомери і хімічно захищені форми сполук із структурою, представленою Формулою (I) або Формулою (II).

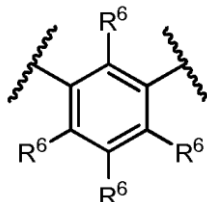
У одному варіанті здійснення, забезпечуються сполуки Формули (I):



або їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично активні метаболіти, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично прийнятні сольвати, як описано вище.

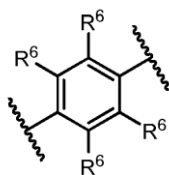
- 5 У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де А означає арилен, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^6 , незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_4) алкілу, гало, гідрокси і (C_1-C_4) алкокси.

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих



- 10 сполук, де А означає ; і R^6 незалежно вибраний для кожного положення з групи, що складається з водню, (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_3) алкілу і гало.

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих

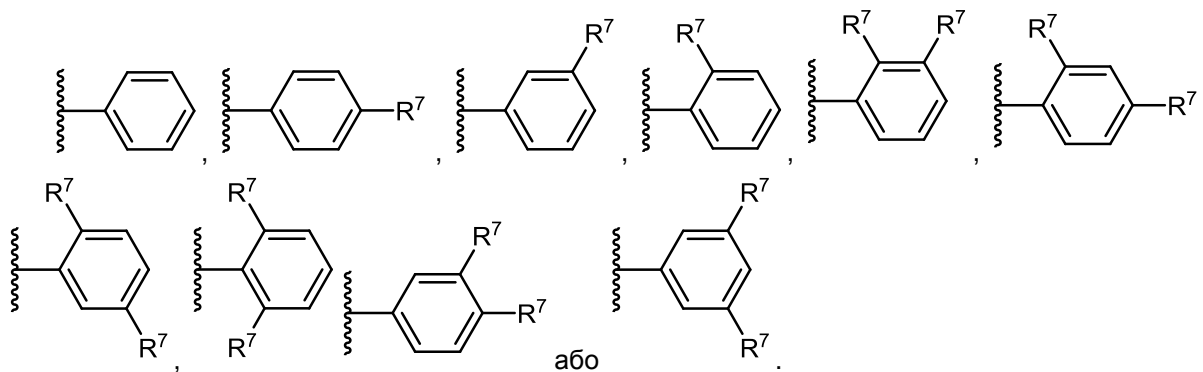


сполук, де А означає ; і R^6 незалежно вибраний для кожного положення з групи, що складається з водню, (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_3) алкілу і гало. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^6 означає водень.

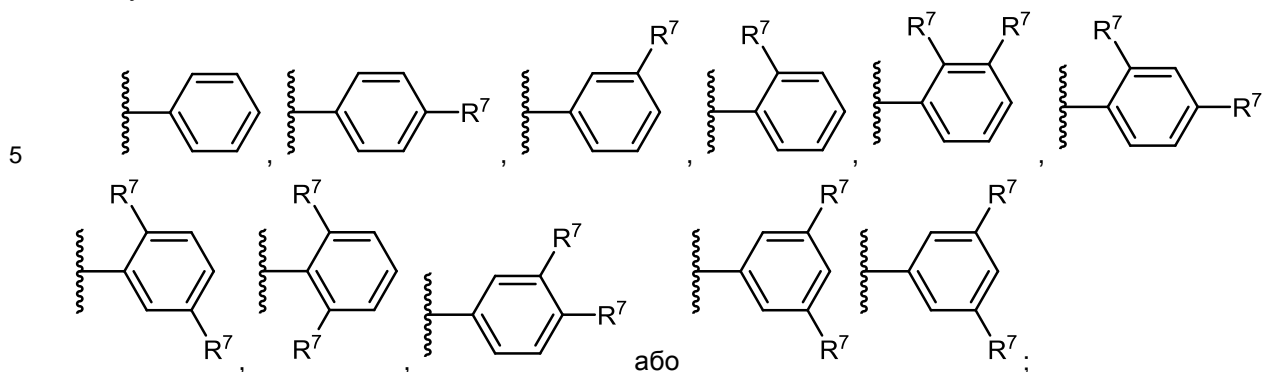
- 15 У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де А означає 5-членний гетероарилен, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^6 , незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_4) алкілу, гало, гідрокси і (C_1-C_4) алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де А означає 6-членний гетероарилен, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^6 , незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_4) алкілу, гало, гідрокси і (C_1-C_4) алкокси.

- 20 У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де Х означає О, CH_2 або $C(=O)$. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де Х означає S. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де Х означає О. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де Х означає $C(=O)$. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де Х означає $CH(OR^4)$. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де Х означає $C(R^{5a})(R^{5b})$. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де Х означає CH_2 .

- 30 У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає арил необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма R^7 , незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_4) алкілу, (C_3-C_6) циклоалкілу, 4-6-членного насиченого гетероциклу, гало, гідрокси, гідрокси (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси, гідрокси (C_2-C_4) алкокси і гало (C_1-C_4) алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає феніл, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма R^7 незалежно вибраними для кожного положення з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_4) алкокси і гало. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає
- 40

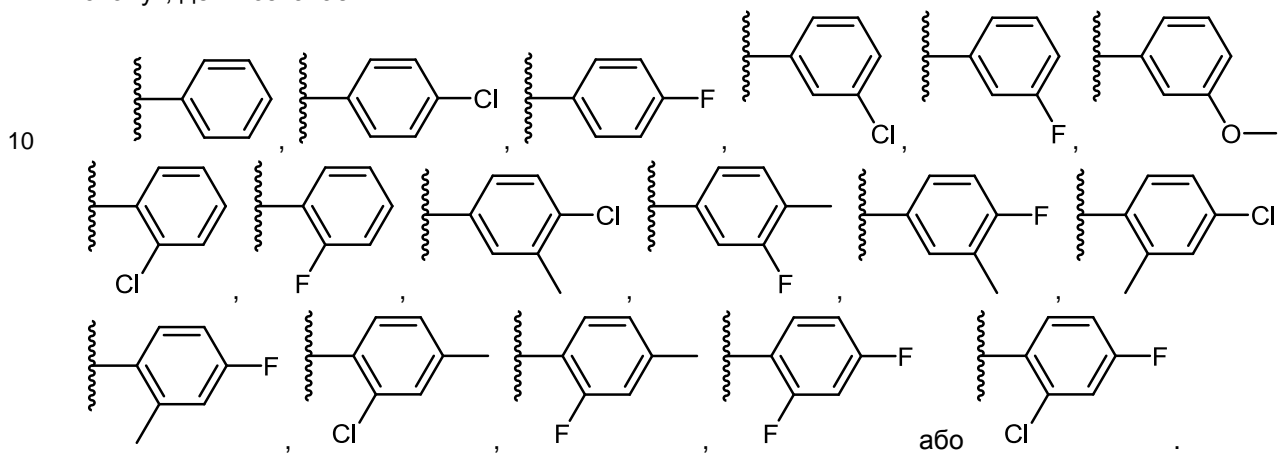


У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає



і R^7 є незалежно вибраним з групи, що складається з F, Cl, метокси і метила.

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає



У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає 5-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома,

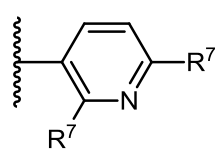
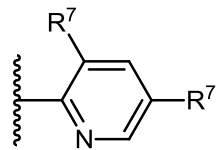
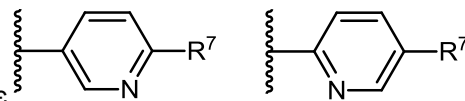
15 чотирма або п'ятьма R^7 , незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1 - C_4)алкілу, гало(C_1 - C_4)алкілу, (C_3 - C_6)циклоалкілу, 4-6 членного насиченого гетероциклу, гало, гідрокси, гідрокси(C_1 - C_4)алкілу, (C_1 - C_4)алкокси, гідрокси(C_2 - C_4)алкокси і гало(C_1 - C_4)алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає 6-

20 членний гетероарил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма R^7 , незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1 - C_4)алкілу, гало(C_1 - C_4)алкілу, (C_3 - C_6)циклоалкілу, 4-6 членного насиченого гетероциклу, гало, гідрокси, гідрокси(C_1 - C_4)алкілу, (C_1 - C_4)алкокси, гідрокси(C_2 - C_4)алкокси і гало(C_1 - C_4)алкокси. У певних варіантах здійснення, даний

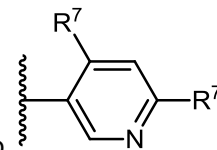
винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає піридин, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^7 , незалежно вибраними з групи, що

25 складається з (C_1 - C_4)алкілу, гало(C_1 - C_4)алкілу, гало, гідрокси, гідрокси(C_1 - C_4)алкілу, (C_1 - C_4)алкокси і гало(C_1 - C_4)алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до

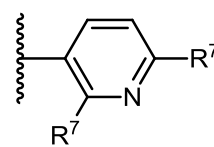
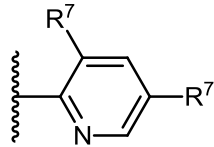
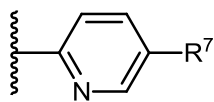
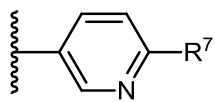
будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає



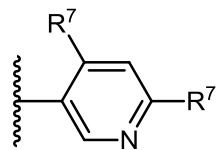
або



. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає

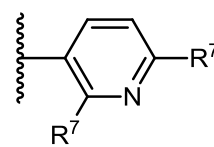
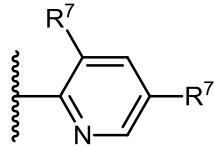
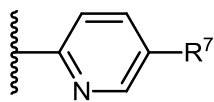
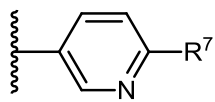


або

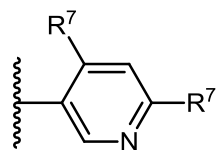


5

і R^7 , незалежно вибраний для кожного положення з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_3) галоалкіла, (C_1-C_4) алкокси і гало. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає

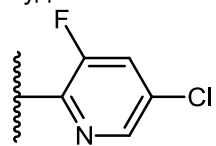


або

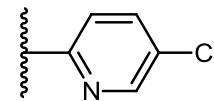
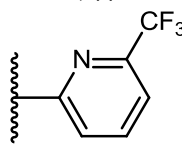


10

і R^7 означає F, Cl або CF_3 . У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до



будь-якої з вищезгаданих сполук, де W означає

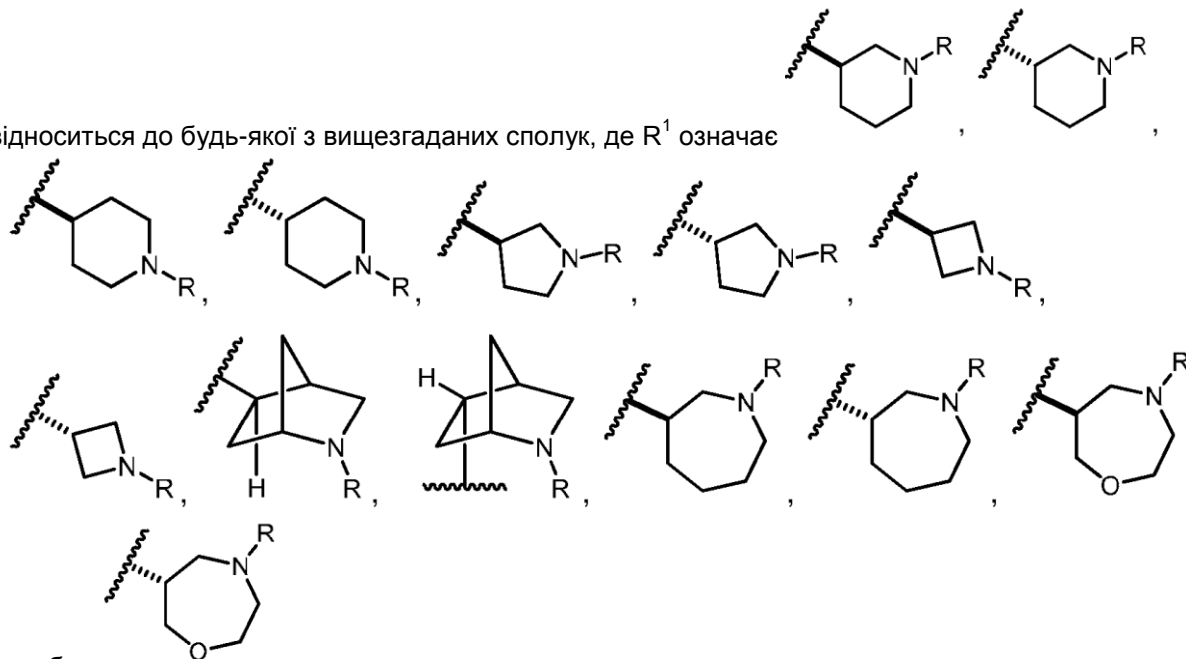


або

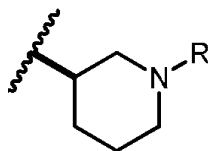
У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає 4-членний азот-вмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково додатково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_4) алкілу, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси; і R означає ціано. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає 5-членний азот-вмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково додатково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_4) алкілу, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси; і R означає ціано. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає 6-членний азот-вмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_4) алкілу, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси; і R означає ціано. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з


вищезгаданих сполук, де R^1 означає 7-членний азот-вмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_4) алкілу, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси; і R означає ціано. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає 8-членний азот-вмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галоалкіла, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси; і R означає ціано. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає 4-членний азот-вмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково додатково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галоалкіла, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси; і R означає ціано (C_1-C_3) алкіл. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає 5-членний азот-вмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково додатково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галоалкіла, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси; і R означає ціано (C_1-C_3) алкіл. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає 6-членний азот-вмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково додатково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галоалкіла, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси; і R означає ціано (C_1-C_3) алкіл. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає 7-членний азот-вмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково додатково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_4) алкілу, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси; і R означає ціано (C_1-C_3) алкіл. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає 8-членний азот-вмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково додатково заміщений одним, що містить, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) галоалкіла, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси; і R означає ціано (C_1-C_3) алкіл. У певних варіантах здійснення, даний винахід

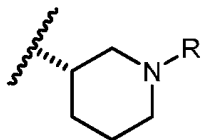
35 відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає



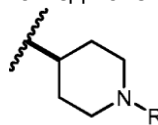
або, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_4) алкілу, гало, гідроксилу і (C_1-C_4) алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-




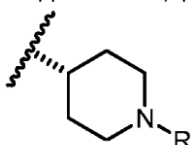
якої з вищезгаданих сполук, де R¹ означає  необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄) галоалкіла, гало, гідроксилу і (C₁-C₄)алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R¹



5 означає не обов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілу, гало, гідроксилу і (C₁-C₄)алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до



10 будь-якої з вищезгаданих сполук, де R¹ означає  не обов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілу, гало, гідроксилу і (C₁-C₄)алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R¹



означає R необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкілу, гало $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкілу, гало, гідроксилу м $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси.

15 У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R означає ціано або ціано(C_1 - C_3)алкіл. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R означає ціано. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R означає ціано(C_1 - C_3)алкіл; або де R означає ціанометил.

20 У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{2a} означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{2a} означає (C₁-C₃)алкіл; або де R^{2a} означає метил.

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{2b} означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до 25 будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{2b} означає (C_1-C_3) алкіл; або де R^{2b} означає метил.

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{3a} означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{3a} означає (C₁-C₃)алкіл; або де R^{3a} означає метил.

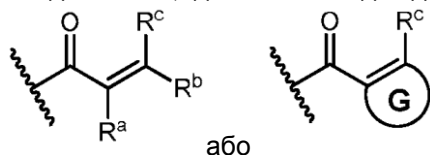
У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{3b} означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{3b} означає (C_1-C_3) алкіл; або де R^{3b} означає метил.

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^4 означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^4 означає (C_1-C_3) алкіл; або де R^4 означає метил.

35 У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{5a} означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{5a} означає (C₁-C₃)алкіл; або де R^{5a} означає метил. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{5a} означає гало.

40 У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{5b} означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{5b} означає (C_1-C_3) алкіл; або де R^{5b} означає метил. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^{5b} означає гало.

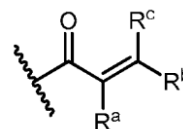
У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих



сполук, де R означає

або

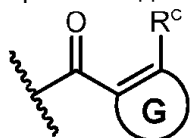
. У певних варіантах здійснення, даний



винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R означає

. У певних

варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R



5

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^a означає водень, гало або (C₁-C₆)алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^a означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^a означає гало. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^a означає (C₁-C₆)алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^a означає метокси.

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає водень, гало, ціано, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f , незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси і арилу. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає гало. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає ціано. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає гідроксил. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає (C_1-C_6) алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає гало (C_1-C_6) алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси і арилу. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає CH_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2OH , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OCH_3 , CH_2CH_2OH , $CH_3(OH)(CH_3)$ або $C(OH)(CH_3)_2$. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає CHF_2 або CH_2F . У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b означає CH_2OCH_3 .

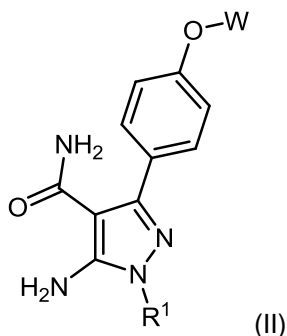
У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^c означає водень, гало, ціано, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси або (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f, незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксил, N(R^e)₂, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси і арил. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^c означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^c означає гало. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^c означає гідроксил. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^c означає (C₁-C₆)алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^c означає гало(C₁-C₆)алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^c означає (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f, незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, N(R^e)₂, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси і арилу.

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b і R^c узяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний карбоцикліл або гетероцикліл; необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f , незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси і арилу. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b і R^c узяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний карбоцикліл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f , незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси і арилу. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^b та R^c узяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний гетероцикліл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f , незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси і арилу.

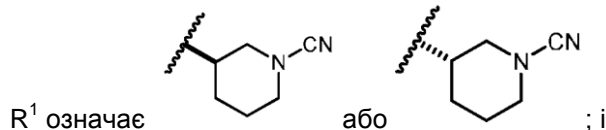
У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^d означає (C_1-C_6) алкіл. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^d означає (C_1-C_6) алкокси. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^d означає $N(R^e)_2$. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^d означає арил.

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^e означає водень. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де один R^e означає водень і інший R^e означає (C_1-C_4) алкіл. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^e означає (C_1-C_4) алкіл. У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^e узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний гетероцикліл.

Інший варіант здійснення відноситься до сполук Формули (II)



або їх фармацевтично прийнятним солям, де



W означає феніл або піридил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_3) галоалкіла і гало.

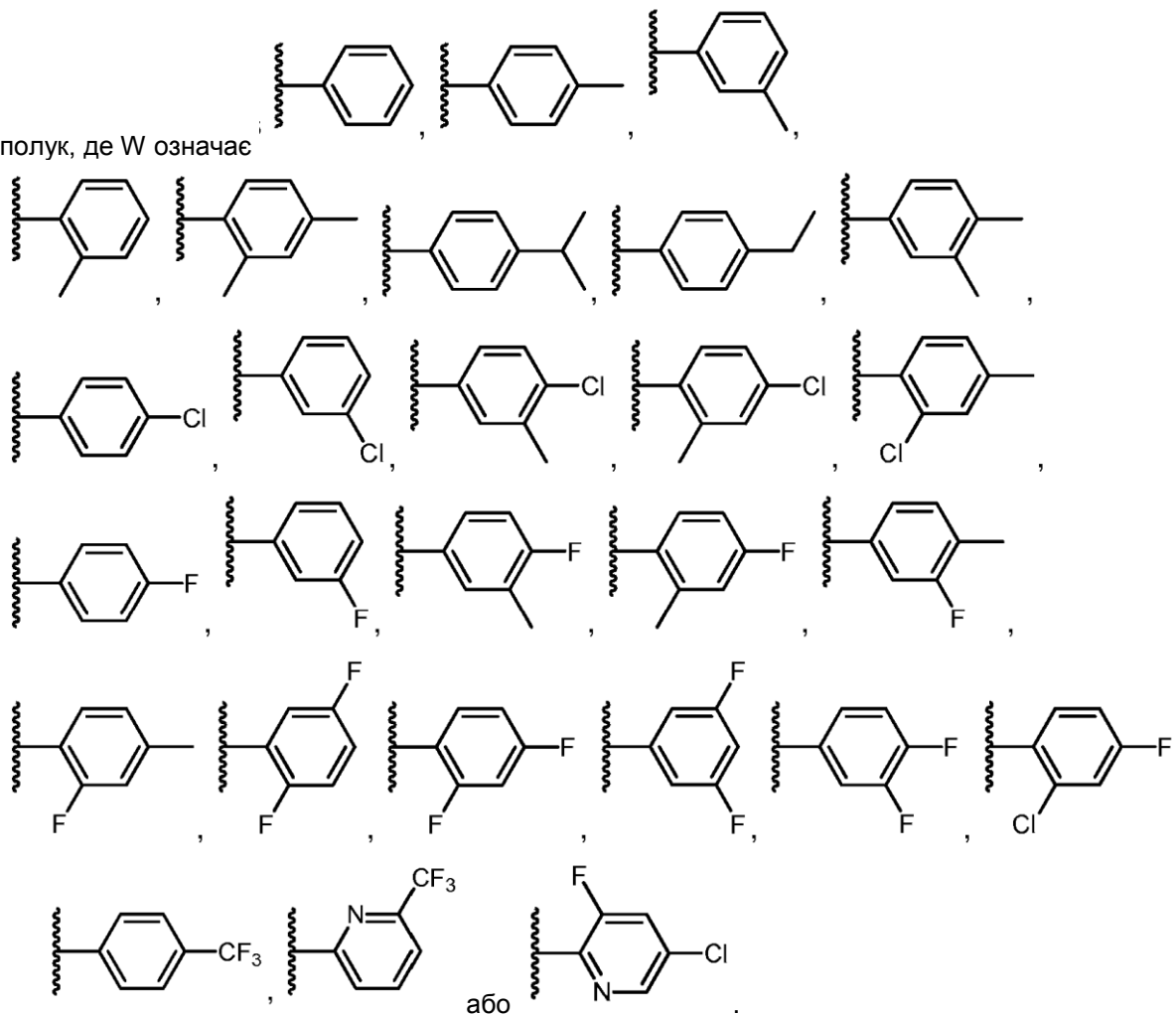
У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих

сполук, де R^1 означає . У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься

до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає .

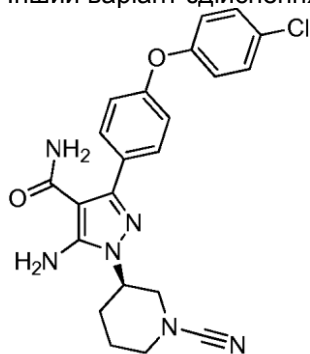
У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих

сполук, де W означає



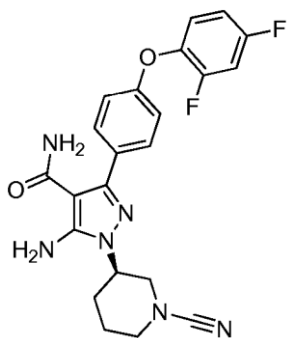
5 Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, вибраного з групи, що складається із сполук Прикладів 1-166 і їх фармацевтично прийнятним солям.

Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої

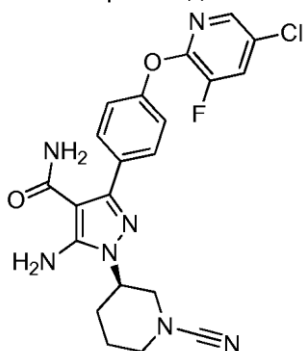


та її фармацевтично прийнятних солей.

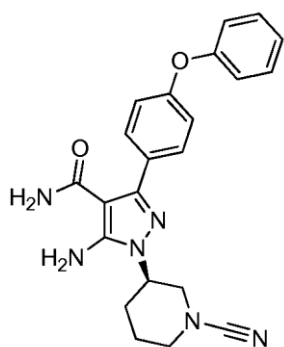
Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої



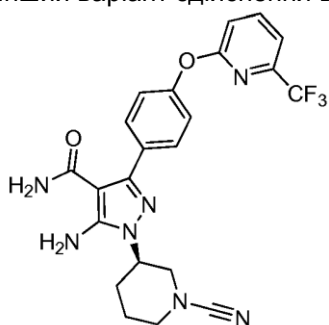
та її фармацевтично прийнятних солей.
Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої



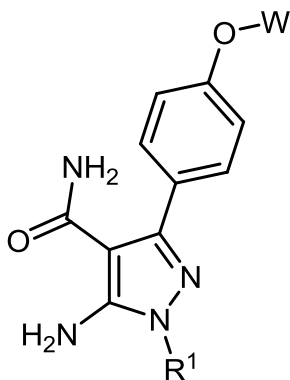
та її фармацевтично прийнятних солей.
Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої



5 та її фармацевтично прийнятних солей.
Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої

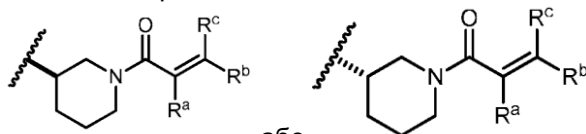


та її фармацевтично прийнятних солей.
Інший варіант здійснення відноситься до сполук Формули (II)



(II)

або їх фармацевтично прийнятним солям, де

 R^1 означає

або

;

5 R^a означає водень, гало, ціано, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, (C_1-C_4) алкілсульфоніл, або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений гало, гідроксилем, (C_1-C_6) алкокси або гало (C_1-C_6) алкокси;

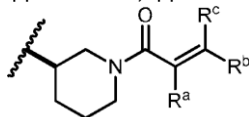
10 R^b і R^c незалежно вибрані з групи, що складається з водню, гало, ціано, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкілу, $C(=O)R^d$ і (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним, двома або трьома R^f , незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси і гало (C_1-C_6) алкокси; або R^b і R^c узяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний карбоцикліл або гетероцикліл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f , незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси і гало (C_1-C_6) алкокси;

15 R^d означає (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $N(R^e)_2$ або арил;

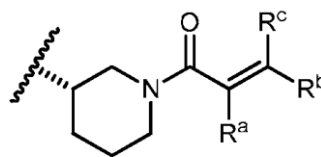
R^e незалежно вибраний для кожного положення з групи, що складається з водню і (C_1-C_4) алкілу, або обидва R^e узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний гетероцикліл; і

20 W означає феніл або піридил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_3) галоалкіла і гало.

У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих

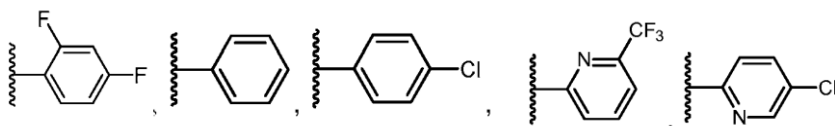
сполук, де R^1 означає

. У певних варіантах здійснення, даний винахід

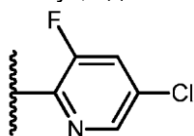


відноситься до будь-якої з вищезгаданих сполук, де R^1 означає

25 У певних варіантах здійснення, даний винахід відноситься до будь-якої з вищезгаданих

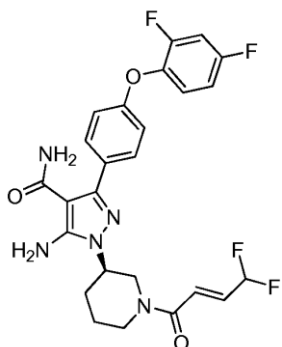
сполук, де W означає

або



Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, вибраного з групи, що складається із сполук Прикладів 126-166 і їх фармацевтично прийнятних солей.

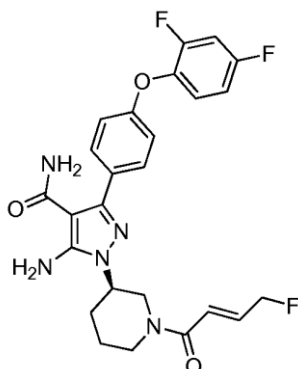
Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої



та її фармацевтично прийнятних солей.

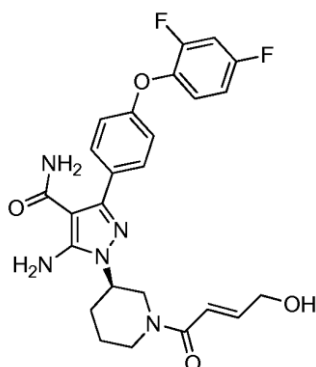
5

Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої



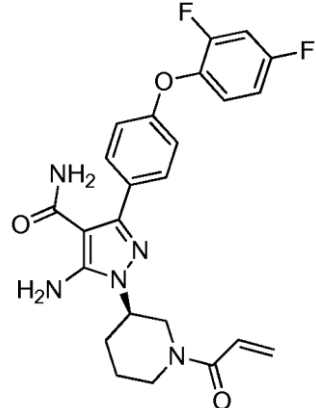
та її фармацевтично прийнятних солей.

Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої



та її фармацевтично прийнятних солей.

Інший варіант здійснення відноситься до сполуки, представленої



та її фармацевтично прийнятних солей.

10

Способи

У одному аспекті, в даному документі описані способи лікування пацієнта шляхом введення сполуки винаходу. У деяких варіантах здійснення, в даному документі описаний спосіб

інгібування активності тирозинкіназ(и), таких як ТКБ, або лікування захворювання, розладу або стану, який виграє завдяки інгібуванню тирозинкіназ(и), таких як ТКБ, у пацієнта, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективною кількості як мінімум однієї з описаних в даному документі сполук, або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків, або фармацевтично прийнятного сольову.

У іншому аспекті, в даному документі описано застосування сполуки для інгібування активності тирозинкінази Брутона (ТКБ) або для лікування захворювання, розладу або стану, який виграє завдяки інгібуванню активності тирозинкінази Брутона (ТКБ).

У деяких варіантах здійснення, сполуки, описані в даному документі, вводять людині.

У деяких варіантах здійснення, сполуки, описані в даному документі, вводять орально.

У інших варіантах здійснення, сполуки, описані в даному документі, використовують в композиції ліків для інгібування активності тирозинкінази. У інших варіантах здійснення, сполуки, описані в даному документі, використовують в композиції ліків для інгібування активності тирозинкінази Брутона (ТКБ).

У наступному аспекті, в даному документі описаний спосіб інгібування тирозинкінази Брутона у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єктові композиції, що містить терапевтично ефективну кількість як мінімум однієї сполуки винаходу. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт страждає від аутоімунного захворювання, наприклад, запальна хвороба кишечника, артрит, вовчак, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, остеоартрит, хвороба Стіла, юнацький артрит, діабет, важка міастенія, тиреоїдит Хашимото, тиреоїдит Орда, хвороба Грейвса, синдром Шегрена, розсіяний склероз, синдром Джуліана-Баре, гострий розсіяний енцефаломієліт, хвороба Аддісона, опсо-міоклональний синдром, анкілозуючий спондиліт, синдром антифосфоліпідних антитіл, апластична анемія, аутоімунний гепатит, глютеніт, хвороба, синдром Гудпасчера, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, очний неврит, склеродермія, первинний жовчний цироз, синдром Райтера, артеріт Такаюсу, скроневий артеріт, тепла аутоімунна гемолітична анемія, гранулематоз Вегенера, псоріаз, універсальна алопеція, хвороба Бехчета, хронічна втома, вегетативна дистонія, ендометріоз, інтерстиціальний цистит, невроміотонія, склеродермія або вульводинія.

У інших варіантах здійснення, суб'єкт страждає від гетероімунного захворювання або стану, наприклад, хвороба «трансплантат проти хазяїна», трансплантація, переливання, анафілаксія, алергія, гіперчутливість типу I, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, або atopічний дерматит.

У певних варіантах здійснення, суб'єкт страждає від запального захворювання, наприклад, астма, апендицит, блефарит, бронхіоліт, бронхіт, бурсит, цервицит, холангіт, холецистит, коліт, кон'юнктивіт, цистит, дакриоденіт, дерматит, дерматомиозит, енцефаліт, ендокардит, ендометрит, ентерит, ентероколіт, епіконділіт, епідидиміт, фасцит, фіброзит, гастрит, гастроентерит, гепатит, гнійний гідраденіт, ларингіт, мастит, менінгіт, мієліт, міокардит, міозит, нефрит, оофорит, орхіт, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитоніт, фарингіт, плеврит, флебіт, пневмоніт, пневмонія, проктит, простатит, пієлонефрит, риніт, сальпінгіт, синусит, стоматит, синовіт, тендиніт, тонзиліт, увеїт, вагініт, васкуліт або вульвіт.

У інших варіантах здійснення, суб'єкт страждає від раку. У одному варіанті здійснення, раком є В-клітинний проліферативний розлад, наприклад, дифузна лімфома В-великоклітинна, фолікулярна лімфома, хронічна лімфоцитарна лімфома, хронічна лімфоцитарна лейкемія, В-клітинна пролімфоцитарна лейкемія, лімфоплазмацитарна лімфома/макроглобулінемія Вальденстрема, лімфома маргінальної зони селезінки, плазмаклітинна мієлома, плазмацитома, екстранодальна лімфома з клітин маргінальної зони, нодальна лімфома з клітин маргінальної зони, мантийноклітинна лімфома, медіастинальна (тимусна) лімфома В-великоклітинна, внутрішньосудинна лімфома В-великоклітинна, первинна випотна лімфома, лімфома/лейкемія Беркіта, або лімфоматоїдний гранулематоз. У деяких варіантах здійснення, коли суб'єкт страждає від раку, протираковий агент вводять суб'єктові на додаток до однієї з вищезгаданих сполук. У одному варіанті здійснення, протираковий агент представлений інгібітором сигнального шляху мітоген-активованої протеїнкінази, наприклад, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманін, або LY294002.

У інших варіантах здійснення, суб'єкт страждає від тромбоемболічного розладу, наприклад, інфаркт міокарду, стенокардія, реоклюзія після пластики судин, рестеноз після пластики судин, реоклюзія після аорто-коронарного шунтування, рестеноз після аорто-коронарного шунтування, напад, перехідна ішемія, периферичний артеріальний оклюзивний розлад, легенева емболія, або тромбоз глибоких вен.

У наступному аспекті, в даному документі описаний спосіб лікування аутоімунного захворювання шляхом введення суб'єктові, якому це необхідно, композиції, що містить

терапевтично ефективну кількість як мінімум однієї сполуки винаходу. У одному варіанті здійснення, аутоімунне захворювання означає артрит. У іншому варіанті здійснення, аутоімунне захворювання означає вовчак. У деяких варіантах здійснення, аутоімунне захворювання означає запальну хворобу кишечника (включаючи хворобу Крону і виразковий коліт), ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, остеоартрит, хворобу Стілла, юнацький артрит, волчанку, діабет, важку міастенію, тиреоїдит Хашимото, тиреоїдит Орда, хвороба Грейвса, синдром Шегрена, розсіяний склероз, синдром Джуліана-Баре, гострий розсіяний енцефаломієліт, хвороба Адісона, опсо-міоклональний синдром, анкілозуючий спондиліт, синдром антифосфоліпідних антитіл, апластичну анемію, аутоімунний гепатит, глютеніву хворобу, синдром Гудпасчера, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, очний неврит, склеродермію, первинний жовчний цироз, синдром Райтера, артеріїт Такаюсу, скроневий артеріїт, теплу аутоімунну гемолітичну анемію, гранулематоз Вегенера, псоріаз, універсальну алопецію, хворобу Бехчета, хронічну втому, вегетативну дистонію, ендометріоз, інтерстиціальний цистит, невроміотонію, склеродермію або вульвдинію.

У наступному аспекті, в даному документі описаний спосіб лікування гетероімунного стану або захворювання шляхом введення суб'єктові, якому це необхідно, композиції, що містить терапевтично ефективну кількість як мінімум однієї сполуки. У деяких варіантах здійснення, гетероімунний стан або захворювання означає хворобу «трансплантат проти хазяїна», трансплантацію, переливання, анафілаксію, алергію, гіперчутливість типу I, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт або atopічний дерматит.

У наступному аспекті, в даному документі описаний спосіб лікування запального захворювання шляхом введення суб'єктові, якому це необхідно, композиції, що містить терапевтично ефективну кількість як мінімум однієї сполуки. У деяких варіантах здійснення, запальне захворювання означає астму, запальну хворобу кишечника (включаючи хворобу Крону і виразковий коліт), апендицит, блефарит, бронхіоліт, бронхіт, бурсит, цервицит, холангіт, холецистит, коліт, кон'юнктивіт, цистит, дакриоденіт, дерматит, дерматомиозит, енцефаліт, ендокардит, ендометрит, ентерит, ентероколіт, епікондиліт, епідидиміт, фасцит, фіброзит, гастрит, гастроентерит, гепатит, гнійний гідраденіт, ларингіт, мастит, менінгіт, мієліт міокардит, міозит, нефрит, оофорит, орхіт, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитоніт, фарингіт, плеврит, флегміт, пневмонія, пневмонія, проктит, простатит, пієлонефрит, риніт, сальпінгіт, синусит, стоматит, синовіт, тендиніт, тонзиліт, увеїт, вагініт, васкуліт або вульвіт.

У іншому аспекті, в даному документі описаний спосіб лікування раки шляхом введення суб'єктові, якому це необхідно, композиції, що містить терапевтично ефективну кількість як мінімум однієї сполуки. У одному варіанті здійснення, рак означає В-клітинний проліферативний розлад, наприклад, дифузна лімфома В-великоклітинна, фолікулярна лімфома, хронічна лімфоцитарна лімфома, хронічна лімфоцитарна лейкемія, В-клітинна пролімфоцитарна лейкемія, лімфоплазматична лімфома/макроглобулінемія Вальденстрема, лімфома маргінальної зони селезінки, плазмаклітинна мієлома, плазмацитома, екстранодальна лімфома з клітин маргінальної зони, нодальна лімфома з клітин маргінальної зони, мантіїноклітинна лімфома, медіастинальна (тимусна) лімфома В-великоклітинна, внутрішньосудинна лімфома В-великоклітинна, первинна випотна лімфома, лімфома/лейкемія Беркіта або лімфоматоїдний гранулематоз. У деяких варіантах здійснення, коли суб'єкт страждає від раку, протираковий агент вводять суб'єктові на додаток до однієї з вищезгаданих сполук. У одному варіанті здійснення, протираковий агент представлений інгібітором сигнального шляху мітоген-активованої протеїнкінази, наприклад, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманін, або LY294002.

У іншому аспекті, в даному документі описаний спосіб лікування тромбоемболічного розладу, шляхом введення суб'єктові, якому це необхідно, композиції, що містить терапевтично ефективну кількість як мінімум однієї сполуки. У деяких варіантах здійснення, тромбоемболічний розлад означає інфаркт міокарду, стенокардію, реокклюзію після пластики судин, рестеноз після пластики судин, реокклюзію після аорто-коронарного шунтування, рестеноз після аорто-коронарного шунтування, напад, перехідну ішемію, периферичний артеріальний оклюзивний розлад, легенева емболія або тромбоз глибоких вен.

У наступному аспекті, в даному документі описаний спосіб лікування аутоімунного захворювання шляхом введення суб'єктові, якому це необхідно, композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки утворюючої ковалентний зв'язок із тирозинкіназою Брутона. У одному варіанті здійснення, сполуки утворює ковалентний зв'язок з активованою формою тирозинкінази Брутона. У альтернативному варіанті здійснення, сполука утворює ковалентний зв'язок із залишком цистеїну на тирозинкіназі Брутона.

У наступному аспекті, в даному документі описаний спосіб лікування гетероімунного стану або захворювання шляхом введення суб'єктові, якому це необхідно, композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки утворюючої ковалентний зв'язок із тирозинкіназою Брутона. У одному варіанті здійснення, сполука утворює ковалентний зв'язок з активованою формою тирозинкінази Брутона. У альтернативному варіанті здійснення, сполука утворює ковалентний зв'язок із залишком цистеїну на тирозинкіназі Брутона.

У наступному аспекті, в даному документі описаний спосіб лікування запального захворювання шляхом введення суб'єктові, якому це необхідно, композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки створюючої ковалентний зв'язок з тирозинкіназою Брутона. У одному варіанті здійснення, сполуки утворює ковалентний зв'язок з активованою формою тирозинкінази Брутона. У альтернативному варіанті здійснення, сполуки утворює ковалентний зв'язок із залишком цистеїну на тирозинкіназі Брутона.

У іншому аспекті, в даному документі описаний спосіб лікування раки шляхом введення суб'єктові, якому це необхідно, композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки створюючої ковалентний зв'язок з тирозинкіназою Брутона. У одному варіанті здійснення, сполуки утворює ковалентний зв'язок з активованою формою тирозинкінази Брутона. У альтернативному варіанті здійснення, сполуки утворює ковалентний зв'язок із залишком цистеїну на тирозинкіназі Брутона.

У іншому аспекті, в даному документі описаний спосіб лікування тромбоемболічного розладу шляхом введення суб'єктові, якому це необхідно, композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки створюючої ковалентний зв'язок з тирозинкіназою Брутона. У одному варіанті здійснення, сполуки утворює ковалентний зв'язок з активованою формою тирозинкінази Брутона. У альтернативному варіанті здійснення, сполуки утворює ковалентний зв'язок із залишком цистеїну на тирозинкіназі Брутона.

У будь-якому з вищезгаданих аспектів, що включають лікування проліферативних розладів, включаючи рак, включені варіанти здійснення, що включають введення як мінімум одного додаткового агента, вибраного з групи, що складається з наступних: алемтузумаб, триоксид миш'яку, аспарагіназа (пегільована чи ні), бевацизумаб, цетуксимаб, сполуки на основі платини, такі як цисплатина, кладрибін, даунорубіцин/доксорубіцин/идарубіцин, іринотекан, флударабін, 5-фторурацил, гемтузумаб, Метотрексат, PACLITAXELTM, таксол, темозоломід, тіогуанін або класи лікарських засобів, включаючи гормони (антиестроген, антиандроен або аналоги гонадотропін-вивільнюючого гормону, інтерферони, такі як альфа-інтерферон, азотистий Іприт, такі як бусульфан або мелфалан або меклоретамін, ретиноїди, такі як третиноїн, інгібітори топоізомерази, такі як іринотекан або топотекан, інгібітори тирозинкінази, такі як гефінітиніб або иматиніб, або агенти для лікування ознак або симптомів, викликаних таким лікуванням, включаючи Алопуринол, филграстим, гранісетрон/ондансетрон/палонсетрон, дронабінол.

У будь-якому з вищезгаданих аспектів, включаючи профілактику або лікування ТКБ-залежні або тирозинкіназа-опосередковані захворювання або стани, включені варіанти здійснення, що включають ідентифікацію пацієнтів скринінгом на гаплотип гена тирозинкінази. У альтернативних варіантах здійснення, гаплотип гена тирозинкінази є геном сигнального шляху тирозинкінази, тоді як в альтернативних варіантах здійснення, гаплотип гена тирозинкінази є гаплотипом ТКБ.

У альтернативному варіанті здійснення, сполуки винаходу є інгібіторами тирозинкінази Брутона (ТКБ), тоді як в альтернативних варіантах здійснення, такі інгібітори є селективними до ТКБ. В альтернативних варіантах здійснення, такі інгібітори мають IC_{50} нижче 10 мкМ у ферментному аналізі. У одному варіанті здійснення, такі інгібітори мають IC_{50} менше 1 мкМ, і в іншому варіанті здійснення, менше 0,25 мкМ.

Оцінка фармацевтичних композицій і дозувань

Зазвичай, сполуки винаходу вводять в ефективній кількості для лікування стану, описаного в даному документі. Сполуки винаходу вводять будь-яким прийнятним шляхом у формі фармацевтичної композиції, адаптованої до такого шляху, і в дозуванні ефективному для лікування. Терапевтично ефективні дози потрібної сполуки для лікування медичного стану легко встановлюються фахівцями в галузі, використовуючи доклінічні і клінічні підходи відомі в медицині. Термін "терапевтично ефективна кількість", як вказано в даному документі, відноситься до кількості сполуки, що вводиться, яка полегшить в деякій мірі симптоми розладу.

Термін "лікування", як вказано в даному документі, поки не вказане зворотне, означає реверсування, полегшення, інгібування прогресу або профілактику розладу або стану до якого відносять дані терміни, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування" також включає лікування суб'єкта ад'ювантом і нео-ад'ювантом.

Як вказано вище, винаходи відносяться до фармацевтичних композицій, що включають терапевтично-ефективну кількість однієї або більше вищеописаних сполук, формованих з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (добавками) та/або розчинниками. Фармацевтичні композиції можуть бути спеціально сформульовані для введення в твердій або рідкій формі, включаючи адаптовані для наступного: (1) оральне введення, наприклад, примочки (водні і неводні розчини або суспензії), пігулки, наприклад, для букального, під'язикового і системного всмоктування, болюси, порошу, гранули, пасти для нанесення на мову; (2) парентерального введення, наприклад, шляхом підшкірної, внутрішньом'язової, внутрішньовенної або епідуральної ін'єкції у вигляді, наприклад, стерильного розчину або суспензії, або композиції з постійним вивільненням; (3) місцеве застосування, наприклад, у вигляді крему, мазі, або пластиру з контрольованим вивільненням або спрею нанесеного на шкіру; (4) інтравагінально або інтраректально, наприклад, у вигляді пессарія, крему або піни; (5) під'язиковий; (6) у око; (7) трансдермально; або (8) назальний.

Фразу "фармацевтично прийнятний" використовують для посилення на сполуки, матеріали, композиції та/або дозовані форми, які входять в рамки достовірних медичних знань, прийнятні для контакту з тканинами людей або тваринні і такі, що не викликають надмірної токсичності, роздратування, алергії або інших проблем або ускладнень, відповідні із співвідношенням помірної вигоди/ризик.

Змочувальні агенти, емульгатори і лубріканти, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також фарбники, вивільняючі агенти, глазурувальні агенти, підсолоджувачі, смакові добавки і аромати, консерванти і антиоксиданти також можуть бути присутніми в композиції.

Приклади фармацевтично прийнятних антиоксидантів включають: (1) водорозчинні антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, гідрохлорид цистеїну, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, сульфат натрію тощо; (2) погано-розчинні антиоксиданти, такі як аскорбіл пальмітат, бутильований гідроксианізол (BHA), бутильований гідрокситолуол (BHT), лецитин, пропіл галат, альфа-токоферол, тощо; і (3) хелати металів, такі як лимонна кислота, етилендіамін тетрацтової кислоти (EDTA), сорбітол, кислота, фосфорна кислота, тощо

Композиції даного винаходу включають композиції, прийнятні для орального, назального, місцевого (включаючи букальне і сублінгвальне), ректального, вагінального та/або парентерального введення. Композиції можуть бути представлені в дозованій формі і можуть бути отримані будь-яким шляхом добре відомим у фармацевтиці. Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднати з матеріалом носія для отримання однієї дозованої форми залежатиме від хазяїна, якого лікують, конкретного шляху введення. Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднати з матеріалом носія для отримання однієї дозованої форми, буде кількістю, яка дає терапевтичний ефект. Зазвичай, ця кількість знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1% до приблизно 99% активного інгредієнта, бажано від приблизно 5% до приблизно 70%, найбільш бажано від приблизно 10% до приблизно 30%.

У певних варіантах здійснення, композиція даного винаходу включає наповнювача, вибраного з групи, що складається з циклодекстринов, целюлози, ліпосом, агентів, що формують міцели, наприклад, жовчні кислоти і полімерні носії, наприклад, поліестери і поліангідрид; і сполуки даного винаходу. У певних варіантах здійснення, вищезгадана композиція включає оральні біодоступні сполуки даного винаходу.

Способи отримання цих препаративних форм або композиції включають стадію змішування сполуки даного винаходу з носієм і, необов'язково, одним або декількома додатковими інгредієнтами. В цілому, композиції отримують однорідним і ретельним перемішуванням сполуки даного винаходу з рідкими носіями, або дрібно роздільованими твердими носіями, або обома, і потім, у разі потреби, формування продукту.

Композиції винаходу прийнятна для орального введення може знаходитися у формі капсул, саше, пілюль, пігулок, льодяників (використовуючи ароматні основи, зазвичай сахарозу і акацію або трагакант), порошоків, гранул, або у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії олія-в-воді або вода-в-олії, або у вигляді еліксиру або сиропу, або у вигляді пастил (використовуючи інертну основу, такі як желатин і гліцерин, або сахароза і акація) та/або у вигляді промивних розчинів для рота тощо, кожна з яких містить заздалегідь певну кількість сполуки даного винаходу у вигляді активного інгредієнта. Сполуки даного винаходу також може бути введені у вигляді болюса, електуарія або пасти.

У твердих дозованих формах винаходу для орального введення (капсули, пігулки, пілюлі, драже, порошки, гранули, пастилки тощо), активний інгредієнт змішують з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, такими як цитрат натрію або фосфат кальцію, та/або будь-якими з наступних: (1) наповнювачі або модифікатори, такі як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, Маніт, та/або кремнієва кислота; (2) зв'язуючі речовини, такі як, наприклад,

карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та/або акація; (3) змочувальні агенти, такі як гліцерин; (4) дезінтегруючі агенти, такі як агар-агар, карбонат кальцію, крохмаль картоплі або тапіоки, альгінова кислота, певні силікати, і карбонат натрію; (5) агенти, що уповільнюють розчинення, такі як парафін; (6) прискорювачі абсорбції, такі як сполуки четвертинний амоній, і поверхнево активні речовини, такі як полоксамер і лаурилсульфат натрію; (7) зволожувачі, такі як, наприклад, цетиловий спирт, гліцерин моностеарат, і неіонні поверхнево активні речовини; (8) абсорбенти, такі як каолін і бентонітова глина; (9) лубриканти, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетилен гліколі, лаурилсульфат натрію, цинк стеарат, стеарат натрію, стеаринова кислота, і їх суміші; (10) фарбники; і (11) агенти з контрольований вивільненням, такі як кросповідон або етилцелюлоза. У разі капсул, пігулок і пілюль, фармацевтичні композиції так само можуть містити буферні агенти. Так само можуть використовуватися тверді композиції такого ж типу як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах, використовуючи такі наповнювачі як лактоза або молочний цукор, і так само високомолекулярні поліетиленгліколі тощо

Пігулку отримують пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані пігулки отримують, використовуючи зв'язувальну речовину (наприклад, желатин або гідроксипропілметилцелюлоза), лубрикант, інертний розчинник, консервант, дезінтегрант (наприклад, крохмаль натрію глюконат або поперечно-зшита натрію карбоксиметилцелюлоза), поверхнево-активний або диспергуючий агент. Формовані пігулки отримують формуванням в прийнятному апараті суміші порошку сполуки з інертним рідким розчинником.

Пігулки і інші тверді дозовані форми фармацевтичних композицій даного винаходу, такі як драже, капсули, пілюлі і гранули, можуть необов'язково бути доповнені або отримані з покриттями або оболонками, такими як кишкові покриття і інші покриття, відомі у фармацевтиці. Вони також можуть бути формовані з отриманням сповільненого або контрольованого вивільнення активного інгредієнта, використовуючи, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу в різних пропорціях з отриманням бажаного профілю вивільнення, інші полімерні матриці, ліпосоми та/або мікросфери. Вони також можуть бути формовані для швидкого вивільнення, наприклад, ліофілізовані. Вони можуть бути стерилізовані, наприклад, фільтрацією через фільтр, що затримує бактерії, або шляхом включення стерилізуючих агентів у вигляді стерильної твердої композиції, яку можна розчинити в стерильній воді, або іншому ін'єктивному стерильному середовищі відразу перед використанням. Ці композиції також необов'язково містять рентгеноконтрастні агенти, і можуть вивільняти активні інгредієнт(и) тільки, або переважно, в певному відділі шлунково-кишкового тракту, необов'язково, сповільненого типу. Приклади використовуваних композицій, що імплантуються, включають полімерні сполуки і віск. Активний інгредієнт так само може знаходитися в мікро-інкапсульованій формі, у разі потреби, з одним або більше вищеописаними наповнювачами.

Рідкі дозовані форми для орального введення сполуки винаходу включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. Окрім активного інгредієнта, рідкі дозовані форми можуть містити інертні розчинники відомі в галузі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, сольобілізуючі агенти і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (а саме, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародкова, оливкова, касторова і кунжутна олія), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі і естери жирних кислот і сорбітану, і їх суміші.

Окрім інертних розчинників, оральні композиції також можуть включати ад'юванти, такі як зволожувачі, агенти, що емульгують і суспендують, підсолоджувачі, смакові добавки, фарбники, ароматизатори і консерванти.

Суспензії, окрім активних сполук, можуть містити агенти, що суспендують, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, естери поліоксиетилен сорбітолу і сорбітану, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентонит, агар-агар і трагакант, і їх суміші.

Препаративні форми фармацевтичних композицій винаходу для ректального або вагінального введення можуть бути представлені суппозиторием, отриманим змішуванням одного або декількох сполук винаходу з одним або декількома наповнювачами або носіями, що включають, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторію або саліцилату, і є твердим при кімнатній температурі, але стає рідким при температурі тіла, і таким чином, тане в анальному проході або піхві і вивільняє активне сполуки.

Композиції даного винаходу прийнятні для вагінального введення також включають пессарии, тампони, крему, гелі, пасти, піни або спреї, відомі в галузі відповідні носії, що містять.

Дозовані форми для місцевого або трансдермального введення сполуки цього винаходу включають порошу, спреї, мазі, пасти, крему, лосьйони, гелі, розчини, пластири і інгалятори. Активне сполуки може бути смешавно в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм, і з будь-якими потрібними консервантами, буферами або пропеллентами.

5 Мазі, пасти, крему і гелі можуть містити, окрім активного сполуки цього винаходу, наповнювачі, такі як тваринні і рослинні жири, масла, віск, парафіни, крохмаль, трагакант, похідна целюлоза, поліетиленгліколи, сполуки кременія, бентонити, кремнієва кислота, тальк і оксид цинк, або їх суміші.

10 Пороша і спреї можуть містити, окрім сполуки цього винаходу, наповнювачі, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і поліамід порошок, або їх суміші. Спреї можуть додатково містити звичайні пропелленти, такі як хлорфторуглеводороди і летючі незаміщені вуглеводні, такі як Бутан і пропан.

15 Трансдермальні пластири мають перевагу в контрольованій доставці сполуки даного винаходу в тіло. Такі дозовані форми можна отримати розчиненням або диспергуванням сполуки у відповідному середовищі. Так само можуть бути використані підсилювачі абсорбції для збільшення проходження сполуки через шкіру. Швидкість такого проникнення може контролюватися шляхом забезпечення мембрани, контролюючої швидкість, або диспергуванням сполуки в полімерній матриці або гелі.

20 Очні композиції, очні мазі, порошки, розчини тощо, також входять в рамки даного винаходу. Лікарські форми, прийнятні для місцевого введення в око, включають, наприклад, очні краплі, де сполуки цього винаходу розчинене або суспендоване в прийнятному носієві. Звичайна лікарська форма, прийнятна для очного або вушного введення, може бути представлена краплями мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-корегованому, стерильному сольовому розчині. Інші лікарські форми, прийнятні для очного або вушного введення, 25 включають мазі, що піддаються біологічному розкладанню (тобто, що абсорбують гелі спонжи, колаген) і невіддатливі біологічному розкладанню (тобто, силікон) імпланти, прокладки, лінзи і корпускулярні або бульбашкові системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Полімери, такі як поперечно-зшита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза або метилцелюлоза, 30 або гетерополісахаридний полімер, наприклад, геланова камедь, можуть бути включені разом з консервантом, таким як бензалконію хлорид. Такі композиції також можуть бути доставлені іонтофорезом.

Для інтраназального введення або інгаляції, активні сполуки винаходу легко доставити у формі розчину або суспензії з контейнера під тиском здавлюваного пацієнтом, або 35 аерозольного спрея з контейнера під тиском або розпилювача, із застосування прийнятного пропелента. Композиції, прийнятні для інтраназального введення, зазвичай вводять у вигляді сухого порошку (окремо; у вигляді суміші, наприклад, в сухій суміші з лактозою; або у вигляді частинки змішаних компонентів, наприклад, змішаною з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з інгалятора для сухого порошку, або аерозольного спрея з контейнера під 40 тиском, насоса, спрея, розпилювача (бажано, розпилювач використовує електродинаміку для отримання дрібного аерозоля), або розпилювач з або без застосування прийнятного пропелента, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для інтраназального застосування, порошок може включати біоадгезивний агент, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

45 Фармацевтичні композиції цього винаходу, прийнятні для парентерального введення, включають одне або декілька сполук винаходу в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильна порошки, яка може бути відновлена в стерильних розчині або дисперсіях для ін'єкцій прямо перед використанням, які можуть містити 50 цукру, спирти, антиоксиданти, буфери, бактеріостати, розчинені речовини, що додають композиції ізотонічності з кров'ю реципієнта, що має потребу, або агенти, що суспендують, або загусники.

Приклади прийнятних водних і неводних носіїв, який можуть застосовуватися у фармацевтичних композиціях винаходу, включають воду, етанол, поліоли (такі як гліцерин, 55 пропіленгліколь, поліетиленгліколь, тощо), і їх прийнятні суміші, рослинні масла, такі як оливкове масло, і органічні естери, що ін'єктуються, такі як етилолеат. Необхідна текучість підтримується, наприклад, застосуванням криючих матеріалів, такі як лецитин, шляхом підтримки потрібного розміру частинок у разі дисперсій, і застосуванням поверхнево-активних речовин.

Ці композиції також можуть містити ад'юванти, такі як консерванти, зволожувачі, емульгатори і диспергуючі агенти. Запобігання дії мікроорганізмів на сполуки може забезпечуватися включенням різним антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад, парабен, хлорбутанол, фенолсорбінова кислота, тощо Також в композиції бажано включають ізотонічні агенти, такі як цукру, хлорид натрію, тощо Крім того, пролонгована абсорбція ін'єктивної фармацевтичної форми може здійснюватися шляхом включення агентів, що затримують абсорбцію, таких як моностеарат алюмінію і желатин.

В деяких випадках, з метою пролонгації дії лікарського засобу, бажано уповільнити абсорбцію лікарського засобу з підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Цього можна добитися застосуванням рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу з поганою розчинністю у воді. Швидкість абсорбції лікарського засобу залежить від швидкості розчинення, яка у свою чергу залежить від розміру кристала і кристалічної форми. Альтернативно, сповільнена абсорбція парентерального введеного лікарського засобу здійснюється шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в масляному наповнювачі.

Депо, що ін'єктуються, отримують формуванням мікроінкапсульюваних частинок потрібного сполуки в тих, що піддаються біологічному розщеплюванню полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення ліки - полімер і природи застосованого полімеру, може контролюватися швидкість вивільнення лікарського засобу. Приклади тих, що інших піддаються біологічному розщеплюванню полімерів включають полі(ортоестери) і полі(ангідриди). Депо, що ін'єктуються, також отримують захопленням лікарського засобу ліпосомами, сумісними з тканинами тіла.

Коли сполуки даного винаходу вводять у вигляді фармацевтичних засобів, людям і тваринам, їх можуть давати як самих по собі, так і у вигляді фармацевтичної композиції, що містить, наприклад, 0,1 - 99% (бажаніше, 10 - 30%) активного інгредієнта в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Композиції даного винаходу можуть призначатися оральний, парентеральний, місцево або ректально. Звичайно їх призначають у формах, прийнятних для вибраного шляху введення. Наприклад, їх вводять у вигляді пігулок або капсул, шляхом ін'єкції, інгаляції, очного лосьйону, мазі, супозиторію, тощо. Вводять шляхом ін'єкцій, інфузій або інгаляцій; місцево за допомогою лосьйону або мазі; і ректально за допомогою супозиторіїв. Оральне введення є переважним.

Фраза "парентеральне введення" як вказано в даному документі означає шлях введення, що відрізняється від ентерального і місцевого, зазвичай шляхом ін'єкції, і включає, але не обмежується наступними: внутрішньовенна, внутрішньом'язова, інтраартеріальна, інтратекальна, внутрішньокапсулярна, інтраорбитальна, внутрішньосерцева, інтрадермальна, інтраперитонеальна, транстрахеальна, підшкірна, під кутикулу, у суглоб, субкапсульна, субарахноїдальна, інтраспинальна і підкладкова ін'єкція і інфузія.

Фрази "системне введення", "периферичне введення" як вказано в даному документі означають введення сполуки, ліків або іншого матеріалу, не безпосередньо в ЦНС, таким чином, що вони потрапляють в систему пацієнта і, таким чином, є об'єктом метаболізму і інших подібних процесів, наприклад, підшкірне введення.

Ці сполуки можуть бути введені людям і іншим тваринам для лікування будь-яким прийнятним шляхом, включаючи оральний, назальний, за допомогою, наприклад, спрею, ректально, інтравагінально, парентерально, інтрацистернально і місцево, у вигляді порошків, мазей або крапель, включаючи букально і під'язиково.

Незалежно від вибраного шляху введення, сполуки даного винаходу, які можуть бути використані в прийнятній гідратованій формі, та/або фармацевтичні композиції даного винаходу, формульовані у фармацевтично прийнятні дозовані форми звичайними способами, відомими в галузі.

Фактичні дозування активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях цього винаходу різняться з тим, щоб отримати кількість активного інгредієнта ефективно для досягнення необхідної терапевтичної відповіді для певного пацієнта, композиції і шляху введення, за відсутності токсичності.

Вибране дозування залежить від різних чинників, включаючи активність певної сполуки даного винаходу або її естеру, солі або аміду, шлях введення, час введення, швидкість екскреції або метаболізм застосованої сполуки, швидкість і рівень абсорбції, тривалість лікування, інші ліки, сполуки та/або матеріали, використані в комбінації із застосованими сполуками, вік, стать, масу тіла, стан, загальний стан здоров'я і попередню історію хвороби пацієнта, і подібних чинників відомих в галузі.

Лікар або ветеринар може легко визначити і прописати ефективну кількість потрібної фармацевтичної композиції. Наприклад, лікар або ветеринар може почати з дози сполуки

винаходу у фармацевтичній композиції, меншій чим потрібна для отримання бажаного терапевтичного ефекту, і поступово збільшувати дозу до досягнення вказаного ефекту.

В цілому, прийнятна добова доза сполуки винаходу дорівнюватиме мінімальній дозі, здатній викликати потрібний сполуки терапевтичний ефект. Така ефективна доза залежатиме від вищеописаних чинників. Бажано, сполуки вводять в кількості від приблизно 0,01 міліг/кг до приблизно 200 міліг/кг, бажаніше від приблизно 0,1 міліг/кг до приблизно 100 міліг/кг, ще бажаніше від приблизно 0,5 міліг/кг до приблизно 50 міліг/кг.

Існує велика кількість тваринних моделей, прийнятних для встановлення діапазону терапевтично ефективних доз інгібітору ТКБ для лікування будь-яких з наведених вище захворювань.

Наприклад, доза інгібітору ТКБ для лікування аутоімунного захворювання може бути визначена на мишачій моделі ревматоїдного артриту. У цій моделі, артрит викликається у мишей Balb/c введенням анти-коллаген антитіл і ліпосахариду. Дивитися Nandakumar et al. (2003), Am. J. Pathol 163:1827-1837.

У іншому прикладі, доза інгібітору ТКБ для лікування В-клітинних проліферативних розладів бути визначена на, наприклад, моделі ксенотрансплантату от-человека-к-миши, де людські клітини В-клітинної лімфоми (наприклад, клітини Ramos) імплантують імунодефіцитним мишам (наприклад, "голим" мишам) як описано в, наприклад, Pagel et al. (2005), Clin Cancer Res 11(13):4857-4866.

Також відомі тваринні моделі для лікування тромбоемболічних розладів.

Терапевтична ефективність сполуки для одного з наведених вище захворювань може бути оптимізована впродовж курсу лікування. Наприклад, суб'єкт лікування може пройти діагностичну оцінку для встановлення зменшення симптомів хвороби, або патології інгібування активності ТКБ *in vivo*, отриманої введенням дози інгібітору ТКБ. Відомі в галузі клітинні аналізи можуть бути використані для визначення *in vivo* активності ТКБ в присутності або відсутності інгібітору ТКБ. Наприклад, з причини того, що активована ТКБ фосфорилується на Тирозині 223 (Y223) і Тирозині 551 (Y551), фосфо-специфічне фарбування імунохімії Р-Y223 або Р-Y551-позитивних клітин може бути використане для виявлення або кількісного визначення активації ТКБ в популяції клітин (наприклад, за допомогою аналізу FACS забарвлених проти нефарбованих клітин). Дивитися, наприклад, Nisitani et al. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:2221-2226. Таким чином, кількість інгібітору ТКБ, яку вводять суб'єктові, може бути збільшена або зменшена у разі потреби, для підтримки оптимального рівня інгібування ТКБ для лікування захворювання.

Коли сполуки, описані в даному документі, вводяться спільно з іншим агентом (наприклад, сенсibiliзуючі агенти), ефективна кількість може бути меншою, ніж коли агент використовують сам по собі.

У разі потреби, ефективну добову дозу активного сполуки можна вводити у вигляді двох, три, чотири, п'яти, шести або більше піддоз, які вводять окремо з відповідними інтервалами в перебігу доби, необов'язково, в дозованих формах. Бажаним дозуванням є одне введення в добу.

Винахід також відноситься до дозованих форм (таким як пігулка або капсула), що містять сполуки Формула (I) або Формула (II) або описане тут конкретне сполуки, або їх фармацевтично прийнятні солі, в терапевтично ефективній кількості для лікування імунного або запального розладу, такого як одне з вищеописаних.

Крім того, забезпечуються вироби, включаючи упаковку, сполуки або композицію або їх фармацевтично прийнятну похідну, ефективну для інгібування активності тирозинкіназ(и), такий як ТКБ, усередині упаковки, і влучна вказуюча на те, що сполуки або композицію, або їх фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично активний метаболіт, фармацевтично прийнятні проліки, або фармацевтично прийнятний сольват, використовують для інгібування активності тирозинкіназ(и), такий як ТКБ.

Комбіноване лікування

Композиції інгібітору ТКБ описані в даному документі також можуть бути використані в комбінації з відомими терапевтичними агентами, вибраними по їх терапевтичній цінності для лікування певної хвороби. В цілому, композиції, описані в даному документі, і у варіантах здійснення, де використовують комбіновану терапію, інші агенти не обов'язково повинні вводитися в одній фармацевтичній композиції, і можуть, унаслідок різних фізичних і хімічних властивостей, вводитися різними шляхами. Визначення шляху введення і доцільності введення, де можливо в одній фармацевтичній композиції, добре відомо практикуючому лікареві. Первинне введення може здійснюватися по стандартному протоколу, а потім на підставі спостережуваних результатів лікар може змінити дозу, шлях і час введення.

У певних випадках, доцільно вводити як мінімум один інгібітор ТКБ, описаний в даному документі, в комбінації з іншим терапевтичним агентом. Наприклад, якщо одним з побічних ефектів пацієнта, що приймає один з інгібіторів ТКБ, описаних в даному документі, є нудота, тоді доцільно призначити агент проти нудоти в комбінації з первинним терапевтичним агентом.

Або, наприклад, терапевтична ефективність одного із сполук, описаних в даному документі, може бути підвищена введенням ад'юванта (тобто, сам по собі ад'ювант може мати мінімальний терапевтичний ефект, але в комбінації з іншим терапевтичним агентом, загальний терапевтичний ефект для пацієнта буде збільшений). Або, наприклад, користь, отримана пацієнтом, має збільшитися введенням одного із сполук, описаних в даному документі, з іншим терапевтичним агентом (який також включає терапевтичний режим терапевтичний) що також має терапевтичну користь. У будь-якому випадку, незалежно від хвороби, розладу або стану, який лікують, загальний терапевтичний ефект для пацієнта може бути просто адитивним від двох агентів або синергічним.

Вибір використаного сполуки залежить від діагнозу і думки доктора про стан пацієнта, і відповідного протоколу лікування. Сполуки можуть вводитися паралельно (наприклад, одночасно, по суті одночасно або в одному протоколі лікування) або послідовно, залежно від виду захворювання, розладу або стану, стану пацієнта, і вибору сполуки. Вибір порядку введення і кількість прийомів кожного агента впродовж протоколу лікування проводиться на підставі знань лікаря, після оцінки захворювання і стану пацієнта.

Фахівцям в галузі відомо, що терапевтично ефективні дозування можуть відрізнятися при використанні ліків в комбінації. Способи експериментального визначення терапевтично ефективних дозувань лікарських засобів і інших агентів для застосування в комбінованій терапії описані в літературі. Наприклад, застосування регулярних доз, тобто, забезпечення частіших але нижчих доз для мінімізації токсичного ефекту, було широко описано в літературі. Комбінована терапія також включає періодичне лікування, яке починається і закінчується в різний час для допомоги в клінічному веденні пацієнта.

У описаній комбінованій терапії, дози спільно введених сполук сильно залежатимуть від виду спільно введеного сполуки, конкретних застосованих ліків, захворювання або стану, який лікують, тощо Крім того, при сумісному введенні одного або більше біологічно активних агентів, сполуки, описані в даному документі, вводять одночасно з біологічно активним агентом(ами), або послідовно. При послідовному введенні, лікар вибирає відповідний порядок введення протеїну в комбінації з біологічно активним агентом(ами).

У будь-якому випадку, багато агентів (тобто, сполуки винаходу) можуть вводитися у будь-якому порядку або навіть одночасно. При одночасному введенні, багато агентів можуть поставлятися в одній уніфікованій формі, або в множинних формах (наприклад, у вигляді однієї пілюлі або двох окремих пілюль). Одні з агентів або обидва агенти можуть призначатися в декількох дозах. При неодноразовому введенні, час між дозами може розрізнятися від більше 0 до менше 4 тижнів. Крім того, комбіновані способи, композиції і форми не обмежуються застосуванням тільки двох агентів; також передбачається застосування комбінацій з множиною агентів.

Зрозуміло, що режим дозувань для лікування, профілактики або поліпшення стану, може бути модифікований залежно від багатьох чинників. Ці чинники включають розлад від якого страждає суб'єкт, а також вік, масу, пів, раціон, і медичний стан суб'єкта. Таким чином, застосований режим дозувань може сильно різнитися і таким чином, може відрізнятися від приведених в даному документі.

Фармацевтичні агенти, вживані в комбінованій терапії, можуть знаходитися в комбінованій дозованій формі або в окремих формах для одночасного введення. Фармацевтичні агенти, вживані в комбінованій терапії, також можуть вводитися послідовно, де кожне сполуки вводять в режимі, який називається двостадійне введення. Дво-стадійне введення вимагає послідовного введення активних агентів або розділене в просторі введення окремих активних агентів. Період часу між багатократними введеннями може складати від 5 хвилин до декількох годин, залежно від властивостей кожного фармацевтичного агента, таких як активність, розчинність, біодоступність, період напіврозпаду в плазмі і кінетичний профіль фармацевтичного агента. Циркадні зміни концентрації молекули мішені також можуть визначати оптимальний інтервал між дозами.

Крім того, сполуки, описані в даному документі, також можуть бути використані в комбінації з процедурами, що забезпечують додаткову або синергічну користь пацієнтові. Наприклад, в описаних способах пацієнт повинен отримати терапевтичну та/або профілактичну користь, де фармацевтична композиція описаного сполуки та/або комбінацій з іншими терапевтичними

агентами піддаються генетичному тестуванню для визначення того або пацієнт є носієм гена мутанта, який має відношення до певних хвороб і станів.

Сполуки, описані в даному документі, і комбіновані терапії можуть призначатися перед, на протязі або після появи хвороби або стану, і час введення композиції, що містить сполуки, може розрізнятися. Таким чином, наприклад, сполуки можуть використовуватися для профілактики і вводитися безперервно суб'єктам з схильністю до станів або хворобам, з метою запобігання їх появи. Сполуки і композиції можуть вводитися суб'єктові на протязі або відразу по появі симптомів. Введення сполуки можна почати в перебігу перших 48 годин після появи симптомів, в перебігу перших 6 годин після появи симптомів, або в перебігу 3 годин після появи симптомів. Первинне введення може здійснюватися за допомогою будь-якого способу, такого як, наприклад, внутрішньовенна ін'єкція, болюсна ін'єкція, інфузія впродовж 5 хвилин до приблизно 5 годин, пілюля, капсула, трансдермальний пластр, булавна доставка, тощо, або їх комбінація. Сполуки повинні вводитися як тільки можливо після виявлення або підозри на початок хвороби або стану, і впродовж часу, необхідного для лікування захворювання, наприклад, від приблизно 1 місяця до приблизно 3 місяців. Тривалість лікування різниться для кожного пацієнта, і може визначатися, використовуючи відомі критерії. Наприклад, сполуки або композиція, що містить сполуки, можуть вводитися на протязі як мінімум 2 тижнів, від приблизно 1 місяця до приблизно 5 років, або від приблизно 1 місяця до приблизно 3 років.

Коли суб'єкт страждає від або має ризик появи аутоімунного захворювання, запального захворювання або алергії, інгібітор ТКБ може використовуватися з одним або більше наступними агентами в будь-якій комбінації: імуносупресанти (наприклад, такролімус, циклоспорин, рапаміцин, Метотрексат, циклофосфамід, азатіоприн, меркаптопурин, мікофенолат або FTY720), гліокортикоїди (наприклад, Преднізон, кортизон ацетат, преднізолон, Метилпреднізолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, флудрокортизон ацетат, деоксикортикостерон ацетат, алдостерон), нестероїдні протизапальні ліки (наприклад, саліцилати, арилулканоеві кислоти, 2-арилпропионові кислоти, N-арилунтранілові кислоти, оксіками, коксіби або сульфонаміди), Cox-2-специфічні інгібітори (наприклад, валдекоксиб, целекоксиб або рофекоксиб), лефлуномід, золота тіоглюкоза, золотий тіомалат, ауорофин, сульфазалазин, гідроксихлорхинин, міноциклин, TNF-альфа зв'язуючі протеїни (наприклад, інфліксимаб, етанерсепт або адаліумаб), абатасепт, анакінра, інтерферон-β, інтерферон-γ, інтерлейкін-2, вакцини проти алергії, антигістамін, антилейкотрієни, бета-агоністи, Теофілін або антихолінергіки.

Коли суб'єкт страждає від або має ризик появи В-клітинного проліферативного розладу (наприклад, плазмоклітинна міелома), суб'єкт можна лікувати інгібітором ТКБ з одним або більше іншими протираковими агентами в будь-якій комбінації. У деяких варіантах здійснення, один або більше протираковий агент представлений проапоптичними агентами. Приклади протиракових агентів включають, але не обмежуються наступними: госсифол, генасенс, поліфенол Е, хлорфузин, всі транс-ретиноєві кислоти (ATRA), бриостатин, ліганд, пов'язаний з чинник некрозу пухлини, що викликає апоптоз (TRAIL), 5-аза-2'-деоксицитидин, доксорубіцин, вінкрестин, етопозид, гемцитабін, иматиніб (GLEEVECTM), гелданаміцин, 17-N-аллиламіно-17-диметоксигелданаміцин (17-AAG), флавопіридол, LY294002, бортезомиб, транстузумаб, BAY 11-7082, PKC412 або PD184352, TaxolTM, який також називається "паклітаксель", є відомими протираковими ліками, які покращують і стабілізують утворення мікротрубочок, і аналоги TaxolTM, такі як TaxotereTM. Сполуки, що мають основний скелет таксана як загальна структурна ознака, також показали здатність затримувати клітини у фазах G2-M завдяки стабілізованим мікротрубочкам і можуть бути застосовані для лікування раки в комбінації із сполуками, описаними в даному документі.

Подальші приклади протиракових агентів для застосування в комбінації з інгібітором ТКБ включають інгібітори мітоген-активованого протеїнкіназою сигнального шляху, наприклад, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вормтанін або LY294002; інгібітори Syk; інгібітори mTOR; і антитіла (наприклад, рітуксан).

Інші протиракові агенти для застосування в комбінації з інгібітором ТКБ включають Адриаміцин, Дактиноміцин, Блеоміцин, Вінбластин, Цисплатина, ацивіцин; акларубіцин; гідрохлорид акодазола; акронін; адозелесин; алдеслейкін; алтретамін; амбоміцин; аметантрон ацетат; аміноглутетимід; амсакрин; анастрозол; антраміцин; аспарагіназа; асперлін; азацитидин; азетеп; азотоміцин; батимастат; бензодепа; бікалутамід; бісантрен гідрохлорид; біснафід димезилат; бізелесин; блеоміцин сульфат; бреквінар натрію; брופіримін; бусульфан; кактиноміцин; калустерон; карацемід; карбетимер; карбоплатина; кармустин; карубіцин гідрохлорид; карзелесин; цедефінгол; хлорамбуцил; циролеміцин; кладрибін; кринатол мезилат; циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; дацнорубіцин гідрохлорид; децитабін;

дексормаплатина; дезагуанін; дезагуанін мезилат; діазиквон; доксорубіцин; доксорубіцин
 гідрохлорид; дролоксифен; дролоксифен цитрат; дромостанолон пропіонат; дуазоміцин;
 едатрексат; ефлорнитин гідрохлорид; елсамитруцин; енлоплатина; енпромат; епіпропідин;
 епірубіцин гідрохлорид; ербулозол; езорубіцин гідрохлорид; естрамустин; естрамустин фосфат
 5 натрію; етанідазол; етопозид; етопозид фосфат; етоприн; фадрозол гідрохлорид; фазарабін;
 фенретинід; флоксирідин; флударабін фосфат; фторурацил; фторцитабін; фосквідон;
 фостриєцин натрію; гемцитабін; гемцитабін гідрохлорид; гідроксисечовина; идарубіцин
 гідрохлорид; ифосфамід; иймофозин; інтерлейкін I1 (включаючи рекомбинантний інтерлейкін II
 або r1L2), інтерферон альфа-2a; інтерферон альфа-2b; інтерферон альфа-n1; інтерферон
 10 альфа-n3; інтерферон бета-1a; інтерферон гамма-1b; ипроплатина; іринотекан гідрохлорид;
 ланреотил ацетат; летрозол; леупролід ацетат; лиарозол гідрохлорид; лометрексол натрію;
 ломустин; лозоксантрон гідрохлорид; мазопрокол; маитанзин; мехлоретамін гідрохлорид;
 мегестрол ацетат; меленгестрол ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; Метотрексат;
 15 Метотрексат натрію; метоприн; метуредєпа; митиндомид; мітокарцин; мітокромин; мітогиллін;
 мітомалцин; мітоміцин; мітоспер; мітотан; мітоксантрон гідрохлорид; микофенольня кислота;
 нокодазой; ноґаламіцин; ормаплатина; оксисуран; пегаспаргаза; пеліоміцин; пентамустин;
 пепміцин сульфат; перфосфамід; пипоброман; пипосульфат; пироксантрон гідрохлорид;
 пликаміцин; пломестан; порфимер натрію; порфіроміцин; преднимустин; прокарбазин
 гідрохлорид; пуроміцин; пуроміцин гідрохлорид; піразофурин; рибоприн; роглетимід; сафінґол;
 20 сафінґол гідрохлорид; семустин; симтразен; спарфозат натрію; спарсоміцин; спірогермания
 гідрохлорид; спіромустин; спіроплатина; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талізоміцин;
 текоґалан натрію; теґафур; телоксантрон гідрохлорид; темопорфин; теніпозид; тероксирон;
 тестолактон; тіаміприн; тіогуанін; тіотепа; тіазофурин; тирапазамін; тореміфен цитрат;
 трестолон ацетат; трицирибін фосфат; триметрексат; триметрексат глюкуронат; трипторелин;
 25 тубулозол гідрохлорид; урациловий іприт; уредєпа; вапреотид; вертепорфин; вінбластин
 сульфат; вінкрістин сульфат; віндєзин; віндєзин сульфат; вінепідин сульфат; вінґліцинат
 сульфат; вінлейрозин сульфат; вінорелбін тартрат; вінрозидин сульфат; вінзолідин сульфат;
 ворозол; зеніплатина; зиностатин; зорубіцин гідрохлорид.

Інші протиракові агенти для застосування в комбінації з інгібітором ТКБ включають: 20-епі-
 30 1,25-дигідрокси-вітамін D3; 5-етинилурацил; абиратерон; аklarубіцин; ацилфулвен;
 адеципенол; адозелезин; алдеслейкін; ALL-ТК антагоністи; алтретамін; амбамустин; амідокс;
 амифостин; амінолевулінова кислота; амрубіцин; амсакрин; анаґрелід; анастрозол;
 андроґафолід; інгібітори ангіогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антареликс; анти-нейральний
 35 морфогенетичний протеїн-1; антїандроген, карцинома передміхурової залози; антиєстроген;
 антинеопластон; антисмислові олігонуклеотиди; афидиколин ґліцинат; модулятори ґенів
 апоптозу; регулятори апоптозу; апуринова кислота; ара-CDP-DL-PTBA; аргїніндеамїназа;
 азулакрин; атамєстан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон;
 азатоксин; азатирозин; похідні баккатина III; баланол; батимастат; BCR/ABL антагоністи;
 40 бензохлорини; бензоїлстауроспорин; похідні бета-лактамов; бета-алетин; бетакламіцин В;
 бетулінова кислота; інгібітор bFGF; бикалутамід; бісантрен; бісазиридирилспермин; біснафід;
 бістратен А; бизелєсин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутіонин сульфоксимин;
 калципотріол; калфостин С; похідні камптотецина; канарипокс IL-2; капецитабін; карбоксамід-
 аміно-триазол; карбоксиамідотриазол; CaRest M3; CARN 700; хрящовий інгібітор; карзелезин;
 45 інгібітори казеїнкінази (ICOS); кастаноспермин; цєсропин В; цетрореликс; хлоринс;
 хлорхіноксалін сульфонамід; цикапрост; цис-порфірин; кладрибін; аналоги кломіфєна;
 Клотримазол; колісміцин А; колісміцин В; комбрєтастатин А4; аналог комбрєтастатина;
 конаґєнин; крамбєсцидин 816; криснатол; криптофіцин 8; похідні криптофіцина А; курацин А;
 циклопєнтантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; цитарабін окфосфат; цитолітичний фактор;
 цитостатин; дакликсимаб; децитабін; дегідродидємнин В; дєслорєлін; дєксамєтазон;
 50 дєксифосфамід; дєкразоксан; дєксєрапаміл; діазиквон; дидємнин В; дидокс;
 диєтилнорспєрмин; дигідро-5-азацитидин; 9-диоксаміцин; дифєніл спіромустин; докозанол;
 доласетрон; доксифлуридин; дролоксифєн; дронабінол; дуокарміцин SA; єбсєлєн; єкомустин;
 єдєлфозин; єдрєколомаб; єфлорнитин; єлємєн; ємітєфур; єпірубіцин; єпристєрид; аналог
 єстрамустина; аґоністи єстроґєну; аґанґоністи єстроґєну; єтанідазол; єтопозид фосфат;
 55 єксємєстан; фадрозол; фазарабін; фєнрєтинід; філґрастим; фінастєрид; флавопіридол;
 флєзєлаєстин; флуастєрон; флударабін; фтордацнорубіцин гідрохлорид; форфєнімєкс;
 формєстан; фостриєцин; фотємустин; тєксафірин ґадолінію; нітрат ґалію; ґалоцитабін;
 ґанірєлікс; інгібітори жєлатинази; ґємцитабін; інгібітори ґлутатіона; ґєпсульфам; ґєрєгулін;
 ґєксамєтилєн бісацєтамід; ґіпєрицин; ібандронова кислота; ідарубіцин; ідоксифєн; ідрамантон;
 60 ілмофозин; іломаєстат; імідазоакридон; іміквімод; пєптиди імуностимулятори; інгібітор рєцєптора

інсулін-подібного фактора росту-1; агоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан; йододоксорубіцин; іпомеанол, 4-; іроплакт; ірсогладин; ізобенгазол; ізогомохалікондрин В; ітасетрон; ясплакнолід; кагалалід F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; лейнаміцин; ленограстим; лентинан сульфат; лептолстатин; летрозол; чинник інгібування лейкемії;

5 лейкоцитарний альфа-інтерферон; лейпролід+естроген+прогестерон; лейпрорелін; левамизол; ліарозол; аналог лінійного поліаміну; ліпофільний дисахарид пептид; ліпофільні сполуки платини; лісоклінамід 7; лобоплатина; ломбрицин; лометрексол; лонідамін; лозоксантрон; ловастатин; локсорибін; луртотекан; тексафірин лютецію; лізофілін; літичні пептиди; мейтанзин; маностатин А; маримастат; мазопрокол; маспін; інгібітори матрилізіна; інгібітори

10 матричної металопротеїнази; меногарил; мербарон; метерелін; метіоніназа; метоклопрамід; інгібітор MIF; міфепристон; мілтефозин; міримостин; незв'язана дволанцюгова РНК; мітогуазон; мітолактол; аналоги мітоміцина; мітонафід; мітотоксин, чинник зростання фібробластів - сапорин; мітоксантрон; мофаротен; молграмостин; моноклональне антитіло, людський хоріальний гонадотропін; монофосфорил ліпід A+sk клітинної стінки мікобактерії; мопідамол;

15 інгібітор гена множинної стійкості до ліків; терапія на основі супресора 1 множинних пухлин; протираковий Іприт; мікапероксид В; екстракт клітинної стінки мікобактерії; міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограстим; недаплатина; неморубіцин; неридронова кислота; нейтральна ендопептидаза; нилутамід; низаміцин; модулятори оксиду азоту; нітроксид антиоксидант;

20 нитруллін; Об-бензилгуанін; октреотид; окиценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондансетрон; орацил; оральний індуктор цитокіна; ормаплатина; озатерон; оксаліплатина; оксауноміцин; палауамін; пальмітоїлрізоксин; памідреновая кислота; панакситріол; паномифен; парабактин; пазелліптин; пегаспаргас; пелдезин; пентозан полісульфат натрію; пентостатин; пентозол; перфлуброн; перфосфамід; периліловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; піцибаніл; пілокаприн гідрохлорид; пірарубіцин; піритрексим; плацетин А; плацетин В; інгібітор активатора плазміногена; комплекс платини; сполуки платини; комплекс платина-

25 триамін; порфимер натрію; порфіроміцин; Преднізон; пропіл біс-акридон; простагландин J2; інгібітори протеасоми; імунний модулятор на основі протеїну А; інгібітор протеїнкінази С; інгібітори протеїнкінази С, мікрородості; інгібітори протеїнтирозинфосфатази; інгібітори пуриннуклеозидфосфорилази; пурпурины; піразолоакридин; кон'югат пиродоксилированный гемоглобін-поліоксиетилєн; антагоністи raf; ралтитрексед; рамосетрон; інгібітори ras фарнезилпротеїнтрансферази; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; деметильований ретелиптин; ренію R^e 186 етидронат; різоксин; рібозими; RII ретинамід; роглетимид; рохитукін; ромуртид; роквінімекс; рубігінон В1; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SARCNU; сакрофітол А; сарграмостим;

35 Sdi 1 міметики; семустин; інгібітор старіння 1; смислові олігонуклеотиди; інгібітори сигнальної трансдукції; модулятори сигнальної трансдукції; одностанцюговий антиген-зв'язуючий протеїн; сизофуран; собузоксан; натрію борокапат; натрію фенілацетат; солверол; соматомедин-зв'язуючий протеїн; сонермін; спарфозова кислота; спікаміцин D; спіромустин; спленопентин; спонгістатин 1; скваламін; інгібітор стовбурних клітин; інгібітори ділення стовбурних клітин;

40 стипіамід; інгібітори стромелізіна; сульфінозин; антагоніст суперактивного вазоактивного кишкового пептиду; сурадиста; сурамін; свейнзонин; синтетичні глюкозаміноглікани; талімустин; Тамоксифен метіодид; тауromустин; тазаротен; текогалан натрію; тегафур; телурапірилій; інгібітори теломерази; темопорфин; темозоломід; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбopoетин; міметик тромбopoетина; тималфазин; агоніст рецептора тимопоетина; тимотринан; тиреоїдний стимулюючий гормон; Етил етіопурпурин олова; тирапазамін; титаноцен бихлорид; топсентин; тореміфен; чинник тотипотентних стовбурних клітин; інгібітори трансляції; третиноїн; триацетилуридин; трицирибін; триметрексам; трипторелін; тропісетрон; туростерид; інгібітори тирозинкінази; тирфостини; UBC інгібітори; убенімекс; фактор інгібування росту, отриманий з сечостатевого синуса; антагоністи рецептора урокінази; вапреотид; варіолін В; векторна система, генотерапія еритроцитів; веларезол; верамін; вердини; вертепорфін; винорелбін; винкалтин; вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатина; зиласкорб; і зиностатин стимуламер.

Інші протиракові агенти для застосування в комбінації з інгібітором ТКБ включають: алкілувальні агенти, антиметаболіти, природні продукти, або гормони, наприклад, азотистий Іприт (наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід, хлорамбуцил, тощо), алкіл сульфонати (наприклад, бусульфан), нітрозосечовини (наприклад, кармустин, ломустин, і тд.), або триазени (декарбазин, тощо). Приклади антиметаболітів включають, але не обмежуються аналогом фолієвої кислоти (наприклад, Метотрексат), або аналогами піримідину (наприклад, Цитарабін), аналогами пурину (наприклад, меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин).

Приклади природних продуктів для застосування в комбінації з інгібітором ТКБ включають, але не обмежуються алкалоїдами барвінку (наприклад, вінбластин, вікрістин), епіподофілотоксинами (наприклад, етопозид), антибіотиками (наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, блеоміцин), ферментами (наприклад, L-аспарагіназа), або модифікаторами біологічної відповіді (наприклад, інтерферон альфа).

Приклади алкілувальних агентів для застосування в комбінації з інгібітором ТКБ включають, але не обмежуються наступними: азотистий Іприт (наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід, хлорамбуцил, меіфалан, тощо), етиленімін і метилмеламіни (наприклад, гексаметилмеламін, тіотепа), алкіл сульфонати (наприклад, бусульфан), нітрозосечовини (наприклад, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, тощо), або триазени (декарбазин, тощо). Приклади антиметаболітів включають, але не обмежуються аналогом фолієвої кислоти (наприклад, Метотрексат), або аналогами піримідина (наприклад, фторурацил, флоксоуридин, Цитарабін), аналогами пурину (наприклад, меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин).

Приклади гормонів і антагоністів для застосування в комбінації з інгібітором ТКБ включають, але не обмежуються наступними: адренкортикостероїди (наприклад, Преднізон), прогестини (наприклад, гідроксипрогестерон капроат, мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат), естроген (наприклад, диетилstilбестрол, етиніл естрадіол), антиестроген (наприклад, Тамоксифен), андрогени (наприклад, тестостерон пропіонат, флуоксиместерон), антиандроген (наприклад, флутамід), аналог гонадотропін вивільняючого гормону (наприклад, лейпролід). Інші агенти для застосування в способах і композиціях, описані в даному документі, для лікування або профілактики раку включають координаційні комплекси платини (наприклад, цисплатина, карбоплатина), антрацендіон (наприклад, мітоксантрон), заміщена сечовина (наприклад, гідроксисечовина), похідні метилгідразина (наприклад, прокарбазин), адренкортикальний супресант (наприклад, мітотан, аміноглутетимід).

Приклади протиракових агентів, що діють шляхом затримки клітин у фазах G2-M завдяки стабілізованим мікротрубочкам, і які застосовують в комбінації з інгібітором ТКБ включають, але не обмежуються тими, що вже продають на ринку, і ліками, що ще розробляються: Ербулозол (також відомий як R-55104), Доластатін 10 (також відомий як DLS-10 і NSC-376128), Мівобулін изетіонат (також відомий як CI-980), Вінкрістин, NSC-639829, Дискодермолід (також відомий як NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, також відомий як E-7010), Алторіртини (такі як Алторіртин А і Алторіртин С), Спонгістатини (такі як Спонгістатин 1, Спонгістатин 2, Спонгістатин 3, Спонгістатин 4, Спонгістатин 5, Спонгістатин 6, 7, 8, і 9), Цемадотин гідрохлорид (також відомий як LU-103793 і NSC-D-669356), Епотилони (такі як Епотилон А, Епотилон В, Епотилон С (також відомий як дезоксиепотилон А або dЕроА), Епотилон D (також відомий як KOS-862, dЕроВ, і дезоксиепотилон В), Епотилон Е, Епотилон F, Епотилон В N-оксид, Епотилон А N-оксид, 16-аза-епотилон В, 21-аміноепотилон В (також відомий як BMS-310705), 21-гідроксиепотилон D (також відомий як Дезоксиепотилон F і dЕроF), 26-фторепотилон), Аурістатін РЕ (також відомий як NSC-654663), Соблідотін (також відомий як TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, також відомий як LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, також відомий як LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Вінкрістин сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, також відомий як WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, також відомий як ILX-651 і LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Кріптофіцин 52 (також відомий як LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, також відомий як AVE-8063A і CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, також відомий як AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, і RPR-258062A), Вітілвуамід, Тубулізін А, Канаденсол, Центауредін (також відомий як NSC-106969), T-138067 (Tularik, також відомий як T-67, TL-138067 і TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, також відомий як DDE-261 і WHI-261), H10 (Державний Університет Канзасу), H16 (Державний Університет Канзасу), Онкоцидін А1 (також відомий як BTO-956 and DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Фіджіанолід В, Лаулімалід, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, також відомий як SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, також відомий як MF-569), Наркозин (також відомий як NSC-5366), Насканін, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Геміастерлін, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, також відомий як MF-191), TMPN (Державний Університет Арізони), Ванадоцен ацетилацетонат, T-138026 (Tularik), Монсатрол, Інаноцин (також відомий як NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, також відомий як T-900607), RPR-115781 (Aventis), Елеутеробіни (такі як Десметілеутеробін, Десетілеутеробін, Ізоелеутеробін А, і Z-Елеутеробін), Карібаеозид, Карібаеолін, Галіхондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Діазонамід А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Такалонолід А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott),

Діозостатин, (-) -Фенілагистин (також відомий як NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Міосеврин В, D-43411 (Zentaris, також відомий як D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (також відомий як SPA-110, трифторацетат) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Ресверастатин фосфат натрію, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), і SSR-250411 (Sanofi).

Якщо суб'єкт знаходиться в групі ризику щодо тромбоемболічного розладу (наприклад, напад), його лікують інгібітором ТКБ в будь-якій комбінації з одним або більше анти-тромбоемболічними агентами. Приклади анти-тромбоемболічних агентів включають, але не обмежуються наступними: тромболітичні агенти (наприклад, альтеплаза, аністреплаза, стрептокіназа, урокіназа або активатор плазміногена в тканинах), гепарин, тинзапарин, варфарин, дабігатран (наприклад, дабігатран етексилат), інгібітори фактора Ха (наприклад, фондапаринукс, драпаринукс, ривароксабан, DX-9065a, отаміксабан, LY517717, або YM150), тиклопідин, клопідогрель, CS-747 (празургель, LY640315), ксимелагатран, або B1BR 1048.

Набори/Вироби

У даній заявці так само описані набори і вироби. Такі набори включають носій, упаковку або контейнер, розділений на відсіки для вміщення одного або більше контейнерів, таких як флакони, тюбики, тощо, кожен контейнер включаючи один з розділених елементів використовується в описаному тут способі. Прийнятні контейнери включають, наприклад, пляшки, тюбики, шприци і тест пробірки. Контейнери можуть бути зроблені з різних матеріалів, такі як скло або пластик.

Вироби, описані в даному документі, містять пакувальні матеріали. Пакувальні матеріали для фармацевтичних продуктів добре відомі фахівцям в галузі. Дивитися, наприклад, патенти США № 5,323,907, 5,052,558 і 5,033,252. Приклади фармацевтичних пакувальних матеріалів включають, але не обмежуються наступними: блістерні упаковки, пляшки, тюбики, інгалятори, помпи, пакети, ампули, контейнери, шприци, баночки, і будь-які пакувальні матеріали, прийнятні для вибраної композиції, шляху введення і лікування. Широкий діапазон препаративних форм сполук і композицій, описаних в даному документі, застосовуються в безлічі методів лікування будь-яких захворювань, розладів або станів, які поліпшуються за рахунок інгібування ТКБ, або де ТКБ є медіатором або чинником що викликає симптоми.

Наприклад, контейнер може включати одне або більше описаних в даному документі сполук, необов'язково в композиції або в комбінації з іншим агентом. Контейнер необов'язково має стерильний вхід (наприклад, контейнер може бути пакетом з внутрішньовенним розчином або ампулою з пробкою, яку протикають голкою для підшкірної ін'єкції). Такі набори необов'язково містять сполуки з ідентифікуючим описом або міткою або інструкцією по застосуванню в описаних способах.

Набор зазвичай включає один або більше додаткові контейнери, кожен з одним або більше різними матеріалами (такими як реагенти, необов'язково в концентрованій формі, та/або пристрої) бажано з комерційної або споживчої точки зору для застосування описаного сполуки. Необмежені приклади таких матеріалів включають, але не обмежуються наступними: етикетки з переліком компонентів та/або інструкції до застосування для буферів, розчинників, фільтрів, голок, шприців; носіїв, упаковок, контейнерів, ампул та/або пробірок. Зазвичай також включають набір інструкцій.

Етикетка може знаходитися на або поряд з контейнером. Етикетка може знаходитися на контейнері, коли букви, цифри і інші позначення, створюючи етикетку, приєднані, відлили або витравлені на самому контейнері; етикетка може бути разом з контейнером, коли вона знаходиться в резервуарі або носіїві, який також містить і контейнер, наприклад, листівка вкладиш. Етикетка може використовуватися для позначення, що вміст повинен використовуватися по конкретному призначенню. Етикетка також може указувати способи застосування вмісту, такі як в способах, описаних в даному документі.

У певних варіантах здійснення, фармацевтичні композиції можуть знаходитися в упаковці або розподільнику, який може містити одну або більше дозованих форм, що містять сполуки винаходу. Упаковка може, наприклад, містити металеву або пластикову фольгу, така як блістерна упаковка. Упаковка або розподільник можуть містити інструкції по введенню. Упаковка або розподільник можуть містити вказівку разом з контейнером у формі, наказаною урядовою організацією, регулюючою виробництво, використання або продаж лікарського засобу, де вказівку містить схвалення організації цього лікарського засобу для введення людині або тварині. Така вказівка, наприклад, може бути етикеткою, схваленою Управлінням по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів https://ru.wikipedia.org/wiki/Food_and_Drug_Administration - cite_note-3 для ліків що відпускаються по рецепту, або вкладишем. Композиції, що містять сполуки, описані в даному

документі, сформульовані в сумісному фармацевтичному носіїві, так само можуть бути отримані, поміщені у відповідний контейнер, і помічені етикеткою для лікування певного стану.

Загальні етапи синтезу

Наступні Схеми і експериментальні процедури є типовими для способів, які можна використовувати для отримання сполук Формули (I) і не є такими, що обмежують. Початкові матеріали можуть бути отримані згідно процедур, описаним на схемах, згідно процедурам відомим фахівцям у галузі органічної хімії, та/або можуть бути представлені на ринку.

Впродовж наступних послідовностей синтезу може бути необхідно та/або бажано захистити чутливі або реактивні групи на будь-якій з молекул. Це досягають шляхом використання звичайних захисних груп, таких як описані в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2006. Необхідність і вибір відповідної захисної групи може легко здійснити фахівець в галузі.

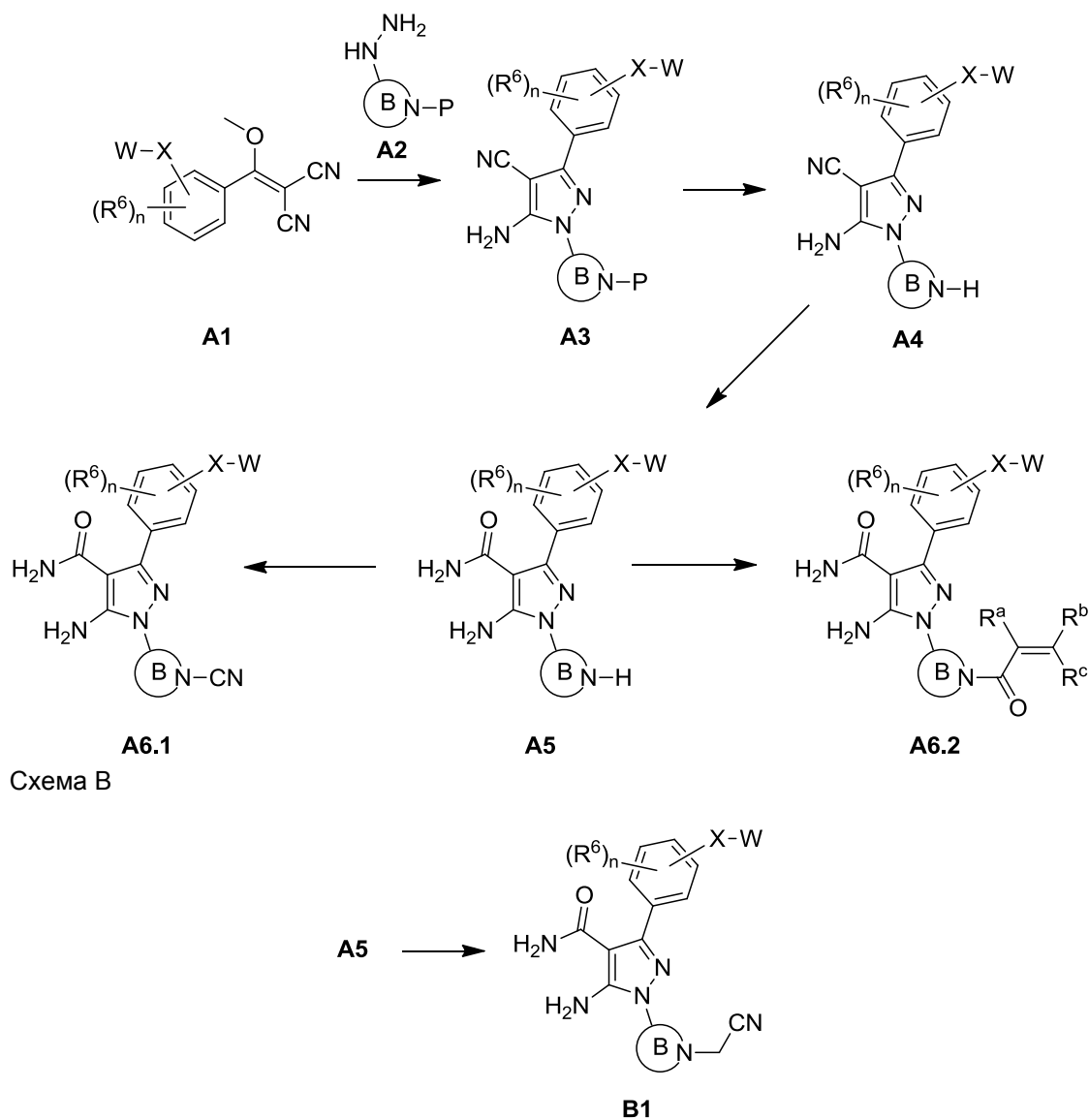
Сполуки Формули (I) можуть бути отримані у вигляді одного енантіомера або у вигляді суміші індивідуальних енантіомерів, що включає рацемічні суміші. Способи отримання переважно одного енантіомера з суміші індивідуальних енантіомерів або рацемічної суміші відомі фахівцям у галузі органічної хімії. Такі способи включають, але не обмежуються переважно кристалізацією діастереомерних солей (наприклад, тартрат або сульфонат камфори), ковалентна дериватизація хіральним нерацемічним реагентом, після чого розділення отриманих діастереомерів відомими способами (наприклад, кристалізація, хроматографічне розділення або дистиляція) і хімічне відновлення в скалемічну сполуку, псевдорушійний шар, або рідинна хроматографія при середньому/високому тиску або суперкритична рідинна хроматографія, використовуючи хіральну стаціонарну фазу. Цю техніку можна застосовувати до остаточної сполуки Формули (I) або до будь-якого проміжного сполуки Формули (I), що несе стереогенний центр. Також, для полегшення розділення цими способами, сполуки Формули (I) або будь-які проміжні сполуки Формули (I), що несуть стереогенний центр, можуть короткочасно реагувати з ахіральним реагентом, розділятися, і потім відновлюватися до скалемічної сполуки за допомогою стандартної техніки синтезу.

Сполуки формули (I) можуть бути отримані, як описано на Схемі А. Сполуки формули А1, отримані як описано на Схемі С, конденсують з гідразинами формули А2, де кільце В є необов'язково заміщеним 4-8 членним азотвмісним гетероциклом, а Р є відповідною захисною групою аміну (наприклад, бензилоксікарбоніл, т-бутоксікарбоніл, ацетил або дифенілметилен), з отриманням піразолів формули А3. Гідразини формули А2 доступні на ринку або можуть бути отримані, як описано на Схемах G - I. Сполуки А4 можуть бути отримані зняттям захисту з аміну, використовуючи умови, такі як каталітичне гідрування, у разі бензилоксікарбонільної захисту, або трифтороцтова кислота, у разі т-бутоксікарбоніла. Подальший гідроліз нітрилу з отриманням карбоксамідів формули А5 може супроводжуватися нагріванням сполуки А4 у присутності сильної основи (наприклад, гідроксиду натрію) або сильної кислоти (наприклад, сірчаної кислоти). Альтернативно, сполуки формули А3 можуть бути трансформовані в А5 безпосередньо за таких умов.

У певних варіантах здійснення, сполуки А5 потім реагували з ціаноген бромідом в полярному розчиннику (наприклад, N,N-диметилформаміді) у присутності неорганічної основи (наприклад, карбонату калію) з отриманням сполуки формули А6,1. Також як описано на Схемі В, амін А5 реагував з бромацетонітрилом з отриманням сполуки формули В1.

У певних варіантах здійснення, сполуки А5 потім реагували з алкеноєвою кислотою або хлоридом алкеноєвої кислоти у присутності аміну і відповідного конденсувального агента, у разі потреби, з отриманням сполуки формули А6,2.

Схема А

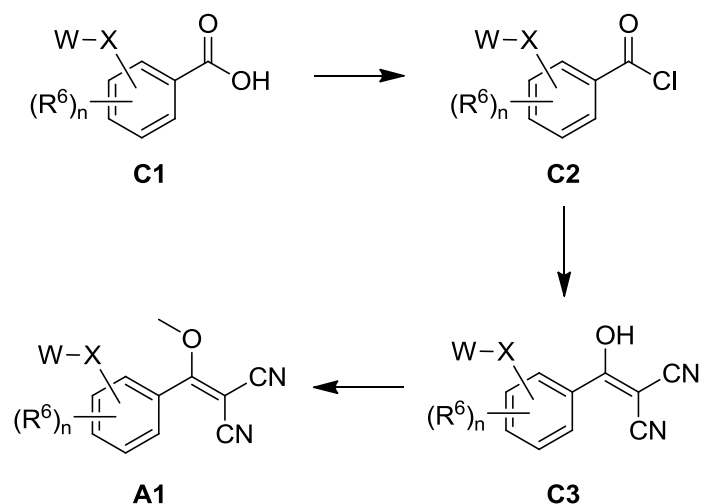


5

Сполуки формули A1, застосовані на Схемі А, можуть бути отримані, як описано на Схемі С. Карбонові кислоти формули С1, які доступні на ринку або отримані, як описано на Схемах D – F, перетворювали на відповідні хлориди карбонових кислот С2 реакцією з тіонілхлоридом або оксалілхлоридом. Конденсація С2 з аніоном натрію малонітрилу в безводному тетрагідрофурані дала сполуки формули С3. Сполуки формули A1 потім отримують реакцією С3 з метилсульфатом у присутності неорганічної основи (наприклад, бікарбонату натрію).

Схема С

10



Карбонові кислоти формули C1, використані на Схемі С, можуть бути отримані, як описано на Схемах D – F. На Схемі D, метил 4-гідроксибензоат може бути конденсований із заміщеними бороновими кислотами формули D1 у присутності 4-диметиламінопіридина і ацетату міді (II) з отриманням естерів формули D3. Подальша сапоніфікація D3, використовуючи неорганічну основу, таку як гідроксид натрію, дає карбонові кислоти формули C1,1. Альтернативно, як описано на Схемі E, (4-(метоксикарбоніл)феніл) боронова кислота може бути конденсована із заміщеними фенолами формули E2 у присутності 4-диметиламінопіридина і ацетату міді (II) з отриманням естерів формули D3, які надалі можуть бути трансформовані в кислоти C1,1, як описано на Схемі D. Альтернативно як описано на Схемі F, 1-(4-фторфеніл)етанон може бути нагрітий в диметилацетаміді із заміщеними фенолами формули E2 і неорганічною основою, таким як карбонат калію, з отриманням ефірів формули F2. Подальше окислення Байєра-Вілігера F2 з розчином гіпохлориту натрію дало карбонові кислоти формули C1,1.

Схема D

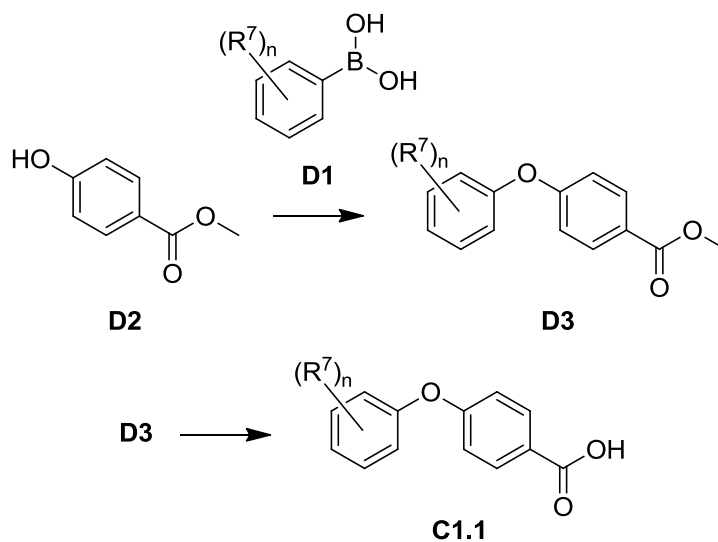


Схема E

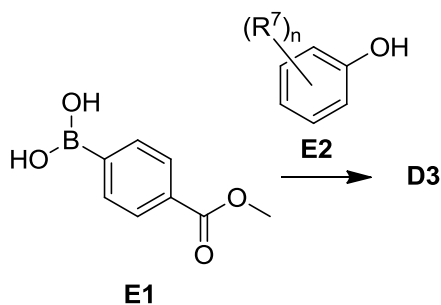
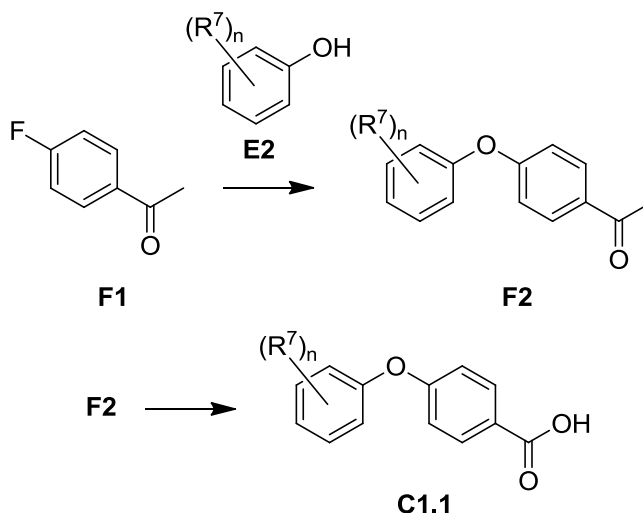


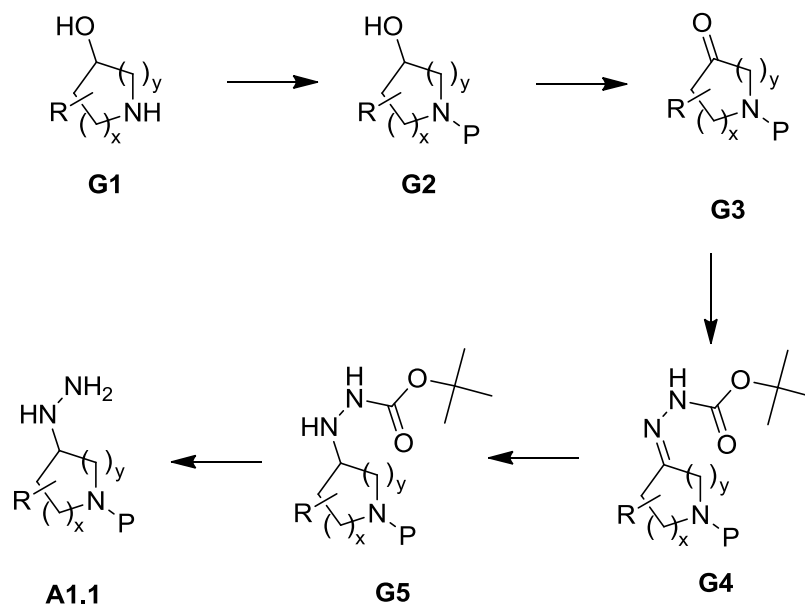
Схема F



5

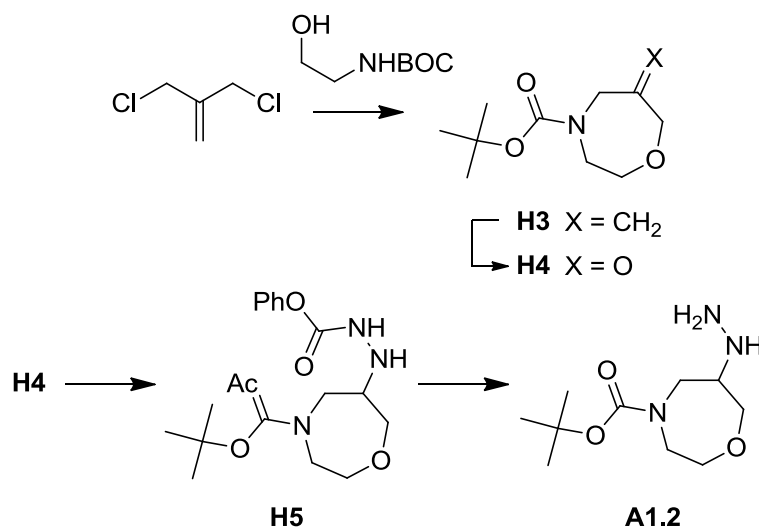
Сполуки формули A2, використані на Схемі А, можуть бути отримані, як описано на Схемі G, де кільце В є необов'язково заміщеним азетидином, піролідином, піперидином, азепаном тощо. Основний атом азоту, присутній в гідроксиамінах формули G1, захищали відповідною захисною групою, такою як бензилоксикарбоніл, т-бутоксикарбоніл, ацетил або дифенілметилен, використовуючи відомі фахівцям у галузі умови, з отриманням G2, де $x = 0 - 2$, $y = 1 - 2$, і R може містити групу, таку як (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄) фторалкіл, гало, захищена гідрокси група і (C₁-C₄)алкокси. Сполуки G2 потім окисляли з отриманням кетону формули G3, які потім конденсували з т-бутилгідрозинкарбоксилатом з отриманням сполуки G4. Отриманий гідрозон потім реагував з відповідним відновлювальним агентом гібридом металу (наприклад, ціаноборгідрид натрію) з отриманням G5. Сполуки G5 потім обробляли кислотою (наприклад, соляною кислотою) з отриманням гідрозинів формули A1.1.

Схема G



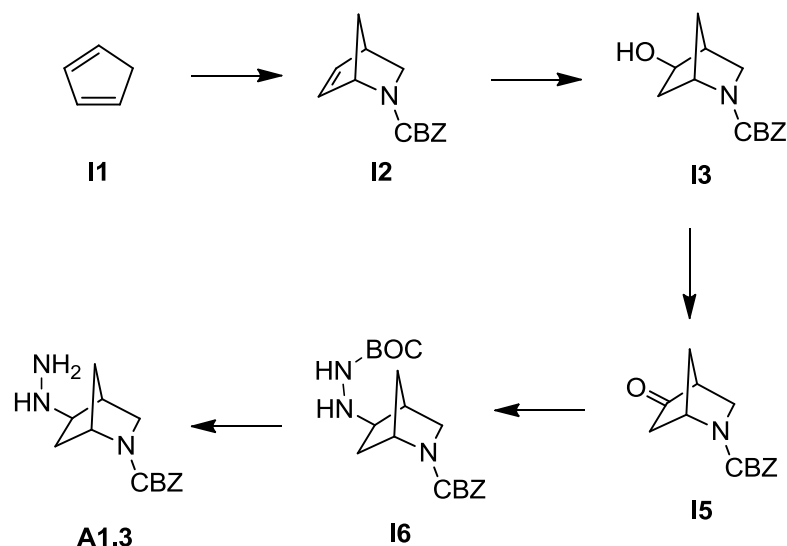
Додаткові приклади A2, використані на Схемі А, можуть бути отримані, як описано на Схемі Н, де кільце В означає оксазепан. Конденсація 3-хлор-2-(хлорметил) проп-1-ена т N-(т-бутоксикарбоніл)-2-аміноетанола у присутності основи гідриду натрію дала сполуки Н3. Окислювальне розщеплювання олефіну з періодатом натрію і тетроксидом осмію дало кетон Н4. Сполуки Н4 конденсували з бензил гіdraзинкарбоксилатом, після чого обробляли ціаноборгідридом натрію з отриманням сполуки Н5. Сполуки Н5 потім обробляли воднем (газ) у присутності паладію на вугіллі з отриманням гіdraзину А1,2.

Схема Н



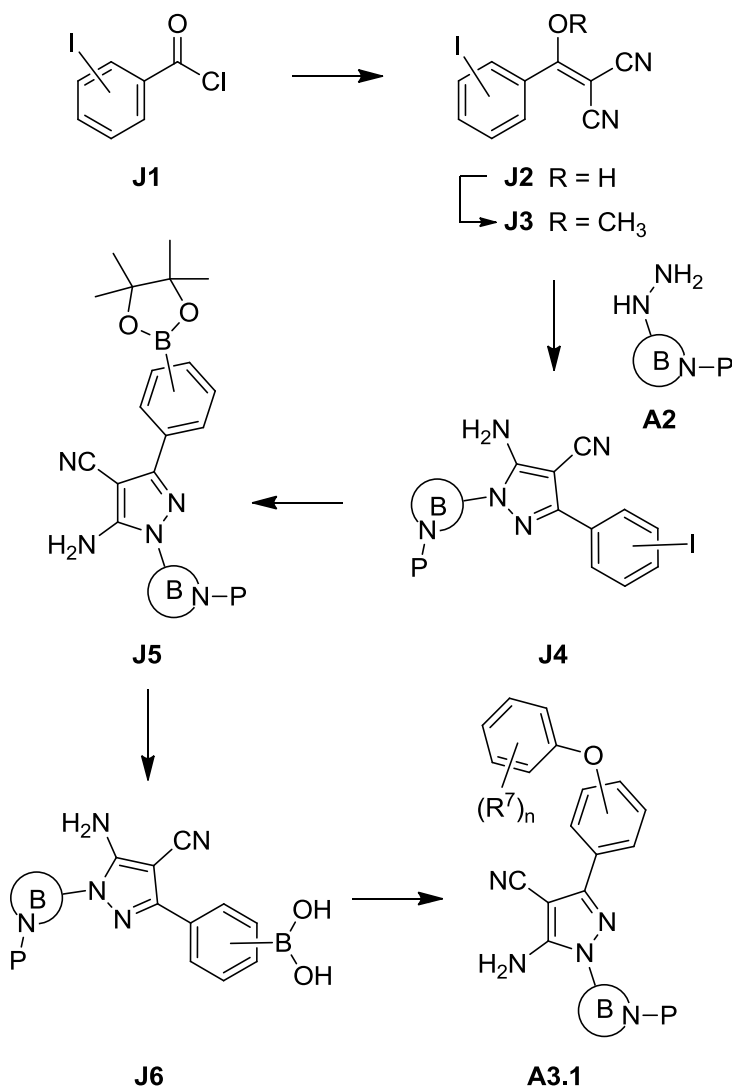
Додаткові приклади A2, використаних на Схемі А, можуть бути отримані, як описано на Схемі І, де кільце В означає азабіцикло[2.2.1]гептан. Циклопента-1,3-дієн реагував з хлоридом амонію, формальдегідом і бензил хлорформіатом з отриманням сполуки І2. Гідроборування І2, використовуючи метил сульфід боран, після чого окислення пероксидом водню, дало спирт І3, який потім окисляли періодинаном Десса-Мартіна з отриманням кетону І5. Отриманий кетон потім конденсували з т-бутилгіdraзинкарбоксилатом, після чого обробляли ціаноборгідридом натрію з отриманням сполуки І6. Сполуки І6 потім обробляли кислотою (наприклад, соляною кислотою) з отриманням гіdraзинов формули А1,3.

Схема І



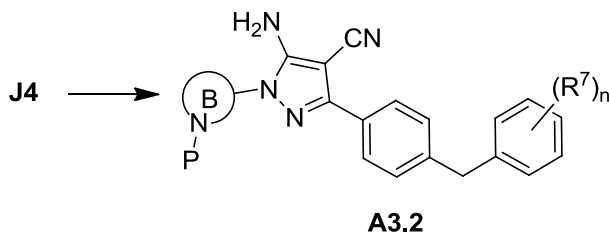
Альтернативно, сполуки формули (I) можуть бути отримані, як описано на Схемі J. Конденсація 4-йодбензоїлхлориду з аніоном натрію малононітрилу в безводному тетрагідрофурани дала сполуку J2, яка потім реагувала з метил сульфатом у присутності неорганічної основи (наприклад, бікарбонату натрію) з отриманням сполуки J3. Сполуку J3 конденсували з гідразинами формули A2, де кільце В означає необов'язково заміщений 4-8-членний азотвмісний гетероцикл, а Р означає відповідну захисну аміногрупу (наприклад, бензилоксикарбоніл, т-бутоксикарбоніл, ацетил або дифенілметилен), з отриманням піразолів формули J4. Гідразини формули A2 доступні на ринку або можуть бути отримані, як описано на Схемах G - I. Сполука J4 реагувала з біс(пінаколато) дибороном і ацетатом калію з каталізатором PdCl₂(dppf) 2 з отриманням сполуки формули J5. Отримані боронати, позначені як J5, потім гідролізували у присутності періодата натрію і ацетату амонію з отриманням кислоти борони формули J6. Сполуки J6 може бути конденсований з необов'язково заміщеними фенолами у присутності ацетату міді (II) і піридину з отриманням ефірів арилу формули A3,1 які потім можуть бути перетворені в сполуки формули (I) згідно процедурам, описаним на Схемі А. Аналогічно, починаючи з 3-йодбензоїлхлориду, можуть бути отримані сполуки формули (I), де замісник ефірів арилу знаходиться в мета-положенні.

Схема J



Сполуки формули (I), де X означає CH_2 , можуть бути отримані, як описано на Схемі К. Сполуки формули J4, описані на Схемі J, реагували з необов'язково заміщеними бензил цинк галідами, у присутності каталізаторів S-PHOS і $Pd_2(dba)_3$, з отриманням сполуки формули A3,2 яка потім може бути перетворена в сполуки формули (I) згідно процедурам, описаним на Схемі А. Аналогічно, починаючи з 3-йодбензоїлхлориду, можуть бути отримані сполуки формули (I), де необов'язково заміщений замісник бензилу знаходиться в мета-положенні.

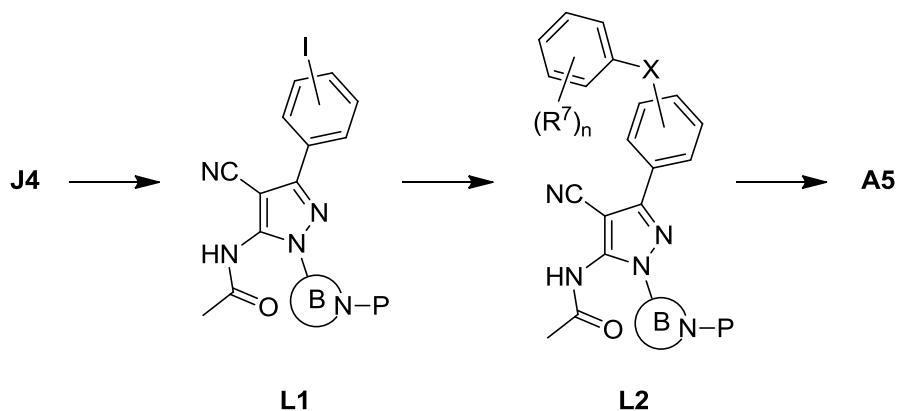
Схема К



Альтернативно як описано на Схемі L, замісник аміну J4 може бути тимчасово захищений як відповідний N-ацетил з отриманням сполуки формули L1. Сполука L1 реагувала з необов'язково заміщеними бензил цинк галідами, у присутності каталізаторів S-PHOS і $Pd_2(dba)_3$, з отриманням сполуки формули L2, де $X = CH_2$. Аналогічним чином сполука L1 реагувала з необов'язково заміщеним фенолом у присутності карбонату цезію і йодиду міді (I) з отриманням сполуки формули L2, де $X = O$. Крім того, сполука L1 реагувала з необов'язково заміщеним тіофенолом у присутності карбонату калію і йодиду міді (I) з отриманням сполуки формули L2,

де $X = S$. Сполука L2 потім може бути оброблена сильною основою (наприклад, гідроксидом натрію) або сильною кислотою (наприклад, концентрованою сірчаною кислотою) з отриманням сполуки формули A5, яка потім може бути перетворена в сполуки формули (I) згідно процедур, описаним на Схемі А.

5 Схе́ма L

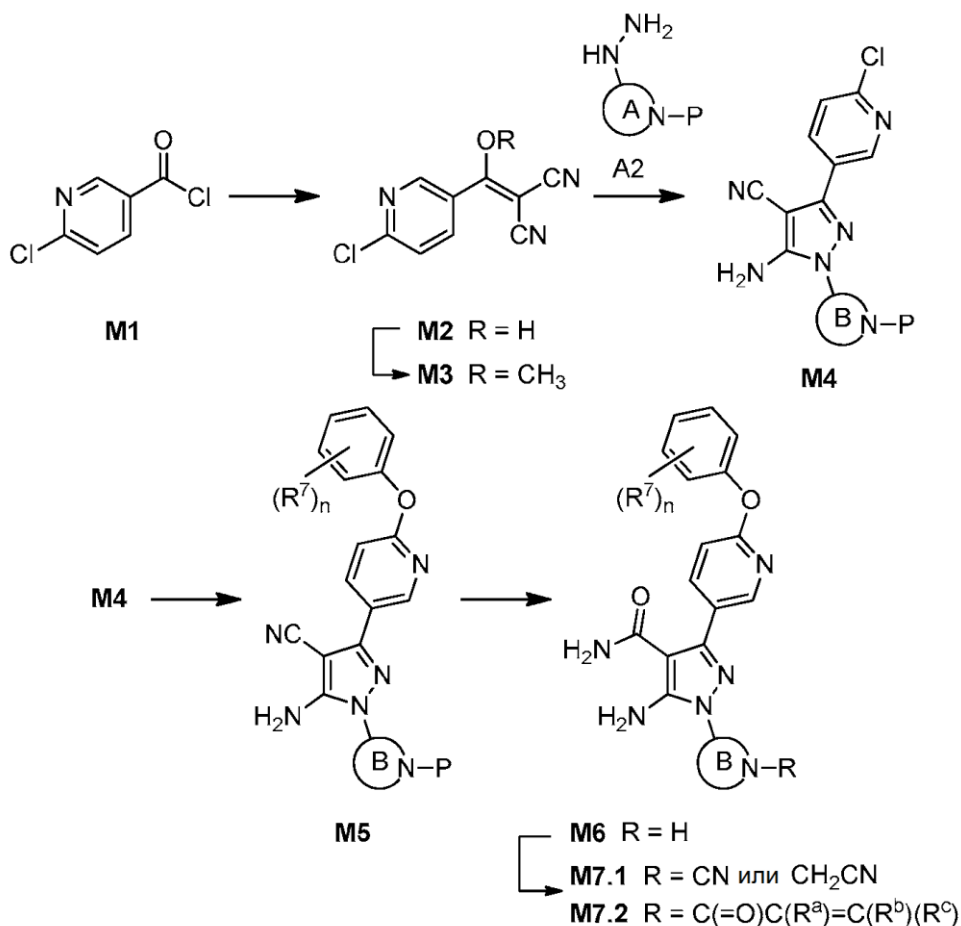


Сполуки формули (I), де А означає піридинове кільце, отримані, як описано на Схемі М. 6-Хлорникотинил хлорид (M1) конденсували з аніоном натрію малононітрилу в безводному тетрагідрофурани з отриманням сполуки M2, яке потім реагувало з метилсульфатом у присутності неорганічної основи (наприклад, бікарбонату натрію) з отриманням M3. Сполуки M3 конденсували з гіdraзинами формули A2, де кільце В означає необов'язково заміщений 4-8-членний азотвмісний гетероцикл, а Р означає відповідну захисну аміногрупу (наприклад, бензилоксікарбоніл, т-бутоксикарбоніл, ацетил або дифенілметилен), з отриманням піразолов формули M4. Гіdraзини формули A2 доступні на ринку або можуть бути отримані, як описано на Схемах G - I. Сполуки M4 нагрівали в полярному розчиннику з необов'язково заміщеним фенолом і неорганічною основою (наприклад, карбонатом калію) з отриманням сполуки формули M5. Сполуки M5 потім нагрівали в етанольному розчині гідроксиду натрію з отриманням карбоксамідів M6.

У певних варіантах здійснення, отриманий амін потім реагував з ціаноген бромідом в полярному розчиннику (наприклад, N,N-диметилформаміді) у присутності неорганічної основи (наприклад, карбонату калію) з отриманням сполуки формули M7.1 (де $R = CN$). Аналогічно, амін реагував з бромацетонітрилом з отриманням сполуки формули M7.1 (де $R = CH_2CN$).

У інших варіантах здійснення, отриманий амін потім реагував з алкеноєвою кислотою або хлоридом алкеноєвою кислоти у присутності аміну і відповідного конденсувального агента при необхідності з отриманням сполуки формули M7.2.

Схе́ма М

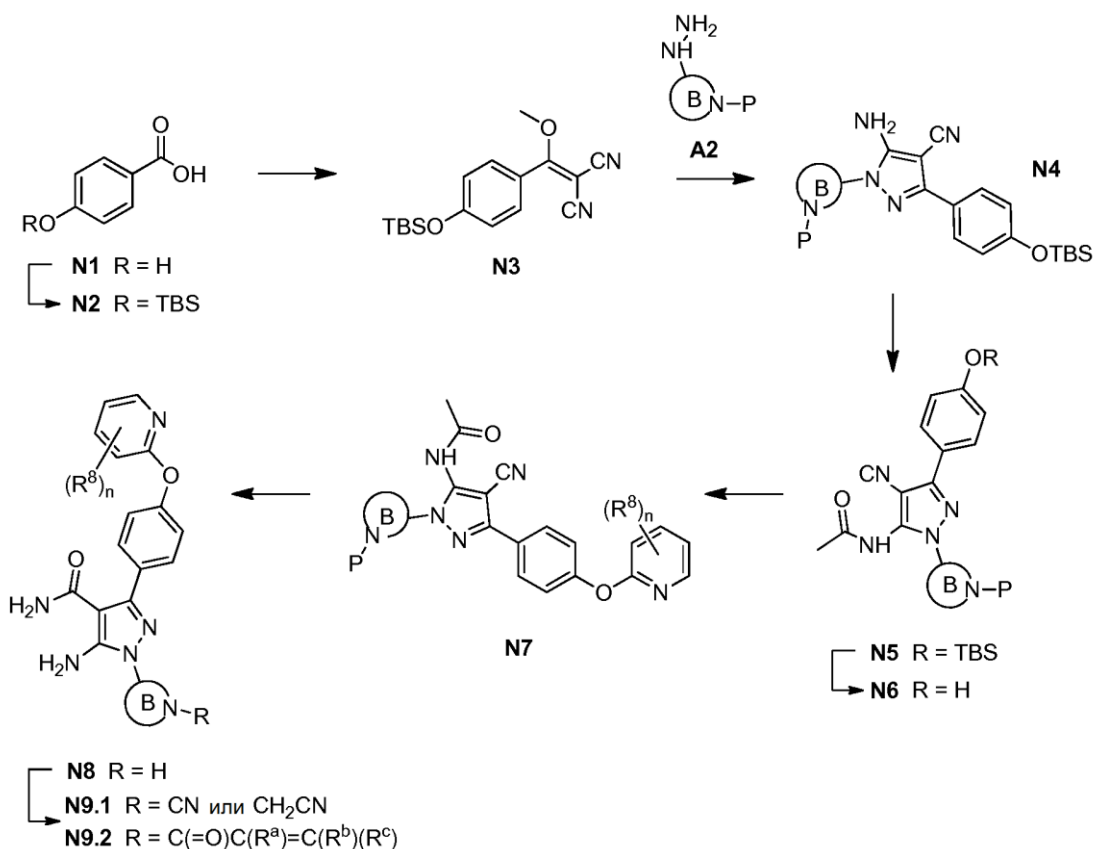


Сполуки формули (I), де W означає піридинове кільце, можуть бути отримані, як описано на Схемі N. 4-Гідроксибензойна кислота (N1) реагувала з Т-бутил диметилсиліл хлоридом у присутності імідазолу з отриманням сполуки N2. Сполуку N2 перетворювали у відповідний кислотний хлорид реакцією з ізобутил хлорформіатом, який потім конденсували з аніоном натрію малононітрилу в безводному тетрагідрофурани, і потім обробляли метилсульфатом у присутності неорганічної основи (наприклад, бікарбонату натрію) з отриманням N3. Сполуку N3 конденсували з гідразинами формули A2, де кільце В означає необов'язково заміщений 4-8-членний азотвмісний гетероцикл, а Р означає відповідну захисну аміногрупу (наприклад, бензилоксикарбоніл, т-бутоксикарбоніл, ацетил, або дифенілметилен), з отриманням піразолів формули N4. Гідразини формули A2 доступні на ринку або можуть бути отримані, як описано на Схемах G – I. Сполуки N4 обробляли ацетилхлоридом і триетиламіном з отриманням сполуки формули N5, яка при обробці гідроксидом літію в суміші метанолу і води давала сполуку N6. Отримані феноли нагрівали в полярному розчиннику (наприклад, N,N-диметилформаміді) з необов'язково заміщеним 2-галопіридином і неорганічною основою (наприклад, карбонатом цезію) з отриманням сполуки формули N7. Сполука N7 реагувала з концентрованою сірчаною кислотою з отриманням карбоксамідів формули N8.

У певних варіантах здійснення, отримані аміни потім реагували з ціаноген бромідом в полярному розчиннику (наприклад, N,N-диметилформаміді) у присутності неорганічної основи (наприклад, карбонату калію) з отриманням сполуки формули N9.1 (де R = CN). Аналогічно, аміни реагували з бромацетонітрилом з отриманням сполуки формули N9.1 (де R = CH₂CN).

У інших варіантах здійснення, отримані аміни потім реагували з алкеноєвою кислотою або хлоридом алкеноєвою кислоти у присутності аміну і відповідного конденсувального агента при необхідності з отриманням сполуки формули M9.2.

Схема N

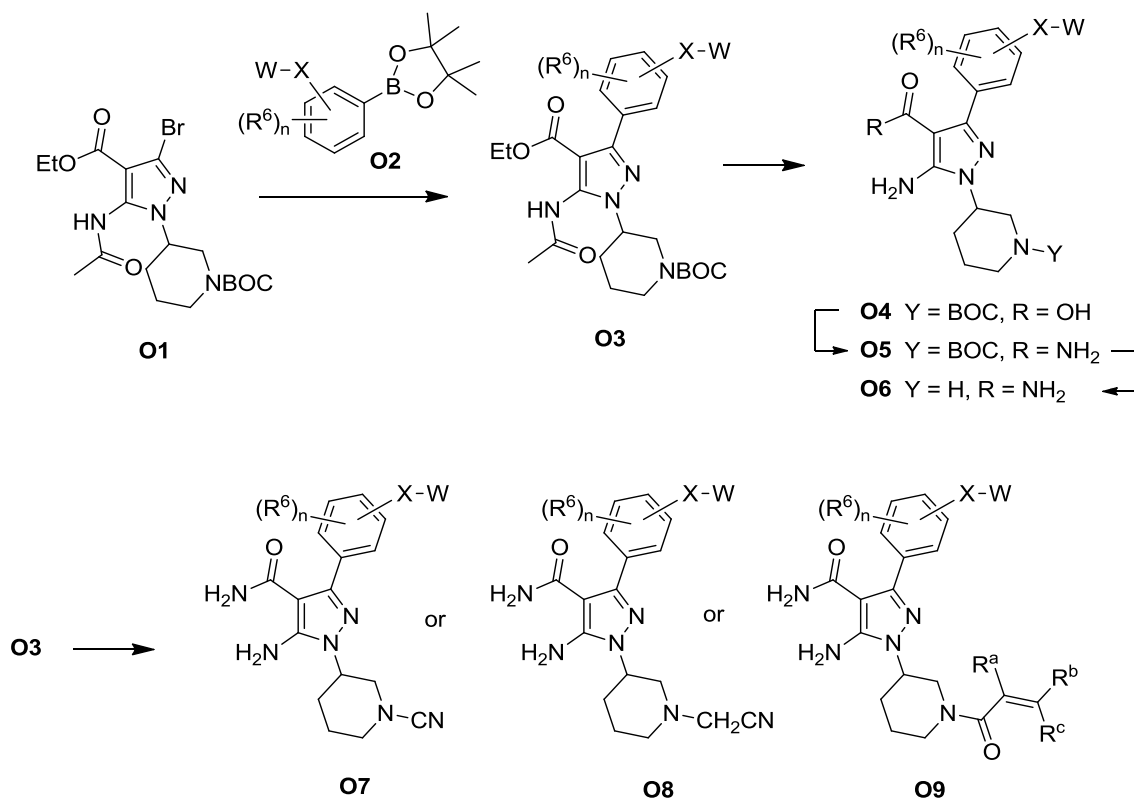


Сполуки Формули (I) також можуть бути отримані, як описано на Схемі О. Трет.-бутил 3-(5-ацетамідо-3-бром-4-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (Сполука О1), отриманий як описано на Схемі Р, реагував з естером боронової кислоти формули О2, який може бути отриманий, як описано на Схемі Q, у присутності Pd(dppf)₂Cl₂ і неорганічної основи (наприклад, карбонату натрію) з отриманням сполуки формули О3. Отримані естери потім обробляли гідроксидом літію в суміші метанолу і тетрагідрофурану з отриманням карбонової кислоти формули О4, яку потім конденсували з аміаком після активації 1-гідроксибензотриазолом і гідрохлоридом 3-(диметиламіно) пропіл карбодіімідом з отриманням аміду О5. Сполуку О5 потім обробляли кислотою (наприклад, трифтороцтовою кислотою) з отриманням амінів формули О6.

У певних варіантах здійснення, отримані аміни потім реагували з ціаноген бромідом в полярному розчиннику (наприклад, N,N-диметилформаміді) у присутності неорганічної основи (наприклад, карбонату калію) з отриманням сполуки формули О7 (R = CN). Аналогічно, аміни реагували з бромацетонітрилом з отриманням сполуки формули О8 (R = CH₂CN).

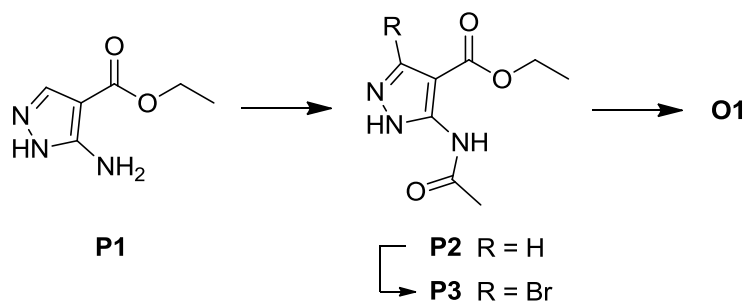
У інших варіантах здійснення, отримані аміни потім реагували з алкеноєвою кислотою або хлоридом алкеноєвої кислоти у присутності аміну і відповідного конденсувального агента при необхідності з отриманням сполуки формули О9.

Схема О



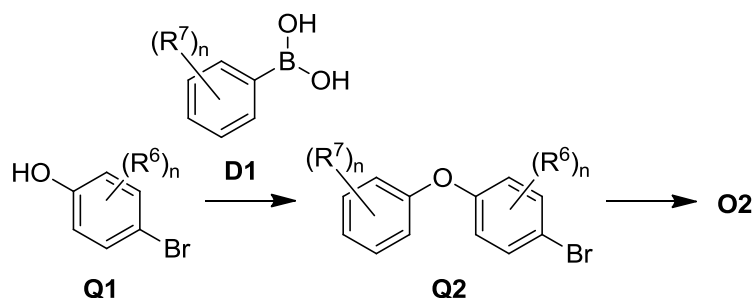
трет.-Бутил 3-(5-ацетамідо-3-бром-4-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (Сполуки O1), використаний на Схемі O, отримували, як описано на Схемі P, з етил 5-аміно-1Н-піразол-4-карбоксилату (сполуки P1). Сполуку P1 обробляли ацетилхлоридом з отриманням сполуки P2, яка потім реагувала з бромом в суміші етанолу і водного ацетату натрію з отриманням сполуки P3. Сполука P3 реагувала в умовах реакції Мітсунобу з т-бутил 3-гідроксипіперидин-1-карбоксилатом з отриманням сполуки O1.

Схема P



Типові приклади естерів боронової кислоти формули O2, використаних на Схемі O, можуть бути отримані, як описано на Схемі Q. Феноли формули Q1 реагували з бороновою кислотою формули D1 у присутності ацетату міді (II) і триетиламіну з отриманням ефірів формули Q2. Арил броміди, такі як Q2, потім реагували з біс(пінаколато)дибороном у присутності неорганічної основи (наприклад, ацетату калію) і Pd(dppf)₂Cl₂ з отриманням сполуки формули O2.

Схема Q



ПРИКЛАДИ

Винахід в даному розділі описують для кращого розуміння з посиланням на наступні приклади, які включені з метою ілюстрації певних аспектів і варіантів здійснення даного винаходу, і не обмежують винахід. Далі проілюстрований синтез різних сполук даного винаходу. Додаткові сполуки в рамках винаходу можуть бути отримані, використовуючи способи, показані в цих Прикладах, як самі по собі, так і в комбінації з відомими в галузі технологіями.

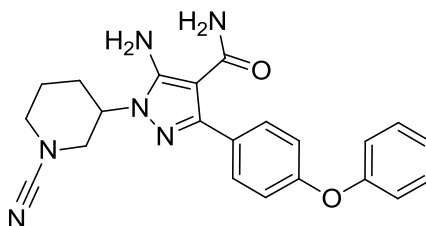
Експерименти зазвичай здійснювали в інертній атмосфері (азот або аргон), особливо у випадках, де використовували чутливі до вологи або кисню реагенти або проміжні сполуки. Промислові розчинники і реагенти зазвичай використовували без додаткового очищення, включаючи безводні розчинники. Дані мас-спектрометрії отримували за допомогою рідинної хроматографії – мас-спектрометрії (РХМС), хімічної іонізації при атмосферному тиску (ХІАТ) або газовій хроматографії - мас-спектрометрії (ГХМС). Хімічні зсуви для даних ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) виражали в частинах на мольйон (млн.ч., δ) з посиланням на залишкові піки від використаних дейтерованих розчинників. Константи сполучення (значення J) приводили в Герцах.

Для аналогічних процедур в інших Прикладах або Способах, умови реакції (тривалість реакції і температура) можуть варіювати. В цілому, реакції здійснювалися з подальшою тонкошаровою хроматографією або мас-спектрометрією, і у разі потреби, піддавалися обробці. Очищення можуть відрізнятися в експериментах: взагалі, розчинники і співвідношення розчинників, використані для елюентів/градієнтів, вибирали з отриманням відповідних R^f або часу утримування (RETТ).

Приклад 1

PF-05128017

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол карбоксамід



Стадія 1: отримання 4-фенокси бензоїлхлориду. Розчин 4-фенокси бензойної кислоти (500 г, 2,33 моль) в тіонілхлориді (1,2 л) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 16 годин, після чого летючі речовини видаляли у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневої смоли, яку брали на наступну стадію без очищення.

Стадія 2: отримання 2-[гідрокси-(4-фенокси-феніл)-метиле]н-малононітрилу. Розчин малононітрилу (154 мл, 2,55 моль) в безводному тетрагідрофурані (500 мл) додавали по краплях в атмосфері азоту до суспензії гідриду натрію (205 г, 5,12 моль) в тетрагідрофурані (2 л) впродовж 1,5 години при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж додаткових 30 хв., після чого додавали розчин 4-фенокси бензоїлхлориду (540 г, 2,32 моль) в тетрагідрофурані (750 мл). Потім реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин при зовнішній температурі, охолоджували до 0 °С і гасили 1N соляною кислотою (1 л). Продукт екстрагували в етилацетаті, і об'єднані органічні шари промивали водою, потім сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення. МС (М-Н) m/z 261. 1Н ЯМР (CDCl_3) δ 7,74 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 7,39 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,21 (т, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,06 (д, J = 8 Гц, 2Н), 7,00 (д, J = 8,8 Гц, 2Н).

Стадія 3: отримання 2-[(4-фенокси-феніл)-метокси-метилен]-малононітрилу. До розчину 2-гідрокси-(4-фенокси-феніл)-метилен]-малононітрилу (600 г, 2,29 моль) в суміші діоксан / вода (4 / 1, 5 л) при 0 °С порціями додавали бікарбонат натрію (1,34 кг, 16 моль). Диметилсульфат (1,2 л, 13,74 моль) додавали по краплях впродовж 2 годин, після чого реакцію нагрівали до 80 °С і перемішували впродовж додаткових 12 годин. Реакцію охолоджували до зовнішньої температури, розводили водою і екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари промивали водою, потім сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини (300 г, 48%). МС (М+Н) m/z 277. 1Н-ЯМР (CDCl₃) δ 7,47 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 7,42 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,07 (т, J = 8,8 Гц, 4Н), 3,97 (с, 3Н).

Стадія 4: отримання бензилового естеру 3-гідрокси-піперидин-1-карбонової кислоти. До суспензії гідрохлориду піперидин-3-олу (134 г, 0,974 моль) і триетиламіну (276 мл, 1,98 моль) в дихлорметані (2 л) при 0 °С додавали по краплях розчин бензил хлорформіата (140 мл, 0,981 моль) в дихлорметані (100 мл) впродовж 2,5 годин. Реакцію перемішували впродовж додаткових 30 хв. при 0 °С, потім залишали нагрітисся до зовнішньої температури впродовж 16 годин, після чого гасили 1N соляною кислотою (3 л) і перемішували впродовж 30 хв. Органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (218 г, 95 %). 1Н-ЯМР (CDCl₃) δ 7,29-7,41 (м, 5Н), 5,14 (с, 2Н), 3,59-3,85 (м, 3Н), 3,13-3,27 (м, 2Н), 2,18 (шс, 1Н), 1,74-1,94 (м, 2Н), 1,38-1,61 (м, 2Н).

Стадія 5: отримання бензилового естеру 3-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти. До суспензії комплексу триоксид сірки піридин (135,6 г, 0,85 моль) в дихлорметані (1,25 л) при 0 °С додавали триетиламін (148 мл, 1,07 моль), після чого ДМСО (151 мл, 2,13 моль). Розчин бензилового естеру 3-гідрокси-піперидин-1-карбонової кислоти (50,0 г, 0,21 моль) в дихлорметані (415 мл) потім додавали по краплях протягом години, забезпечуючи температуру, що не перевищує 0 °С. Реакцію потім залишали нагрітисся до зовнішньої температури впродовж 16 годин, після чого її охолоджували до 15 °С і поволі гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (1 л) (екзотерм!). Потім суміш перемішували впродовж додаткових 30 хв., після чого органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 50% розчині гептан / етилацетат (300 мл), промивали 0,5 N соляною кислотою (600 мл), потім сольовим розчином. Органічний шар концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелевій колонці. 1Н-ЯМР (CDCl₃): 7,32-7,41 (м, 5Н), 5,17 (с, 2Н), 4,10 (с, 2Н), 3,69 (т, 2Н), 2,50 (т, 2Н), 1,97-2,08 (м, 2Н).

Стадія 6: отримання бензилового естеру 3-(трет.-бутоксикарбоніл-гідразино)-піперидин-1-карбонової кислоти. До розчину бензилового естеру 3-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти (150 г, 0,64 моль) в тетрагідрофурані (1,5 л) додавали трет.-бутил гідразинкарбоксилат (85 г, 0,64 моль). Розчин кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 годин, після чого його охолоджували до зовнішньої температури і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 348. 1Н-ЯМР (CDCl₃) δ 7,56 (с, 1Н), 7,28-7,41 (м, 5Н), 5,14-5,16 (д, 2Н), 4,13-4,25 (д, 2Н), 3,73-3,78 (м, 0,6 Н), 3,53-3,61 (м, 1,4Н), 2,51-2,56 (т, 0,7Н), 2,33-2,37 (т, 1,3Н), 1,82-1,91 (м, 2Н), 1,52 (с, 9Н).

Стадія 7: отримання бензил 3-(2-(трет.-бутоксикарбоніл)гідразиніл)піперидин-1-карбоксилату. До розчину бензилового естеру 3-(трет.-бутоксикарбоніл-гідразино)-піперидин-1-карбонової кислоти (230 г, 0,66 моль) в тетрагідрофурані (1,5 л) додавали ціаноборгідрид натрію (41,6 г, 0,66 моль). Розчин моногідрату пара-толуолсульфонової кислоти (126 г, 0,66 моль) в тетрагідрофурані (590 мл) потім додавали по краплях впродовж 1,5 години, забезпечуючи температуру, що не перевищує 21 °С. Потім реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин. Летючі речовини видаляли у вакуумі, і отриманий залишок розчиняли в етилацетаті (2,0 л), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1 л), потім додавали до 1N гідроксиду натрію (1,5 л) і перемішували протягом години. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (градієнт розчинника 0-3% дихлорметан / метанол) отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (169 г, 73 %). 1Н-ЯМР (CDCl₃): δ 7,29-7,36 (м, 5Н), 6,33 (шс, 1Н), 5,88 (шс, 1Н), 5,12 (шс, 2Н), 3,42-3,64 (м, 5Н), 3,02-3,17 (м, 1Н), 1,74-1,80 (м, 2Н).

Стадія 8: отримання гідрохлориду бензилового естеру 3-гідразино-піперидин-1-карбонової кислоти. До розчину бензил 3-(2-(трет.-бутоксикарбоніл)гідразиніл) піперидин-1-карбоксилату (50 г, 0,143 моль) в метанолі (180 мл) по краплям додавали розчин 4N соляної кислоти в діоксані (180 мл), забезпечуючи температуру, що не перевищує 10 °С. Реакцію перемішували

при зовнішній температурі впродовж 16 годин, після чого утворювався білий осад. Осад фільтрували, потім перемішували в етилацетаті (700 мл) при зовнішній температурі впродовж додаткових 16 годин, фільтрували, потім висушували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. МС (М+Н) m/z 250,2. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,28-7,41 (м, 5H), 5,08 (с, 2H), 4,10 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 2,95 (шс, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,29-1,37 (м, 2H).

Стадія 9: отримання бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-фенокси-феніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату. До розчину 2-[(4-фенокси-феніл)-метокси-метиле]-малононітрилу (стадія 3; 146 г, 0,53 моль) в етанолі (500 мл) додавали бензил 3-гідразино-піперидин-1-карбоксилат (стадія 8; 150,6 г, 0,53 моль) і триетиламін (107 г, 1,05 моль), викликаючи досягнення температури розчину 55 °С. Реакцію потім охолоджували до зовнішньої температури впродовж 16 годин, після чого утворювався осад. Осад фільтрували і додавали до 2-метил тетрагідрофурану (3,5 л), який розчиняв бажаний продукт, залишаючи після себе триетиламін соляної кислоти, який потім видаляли вакуумною фільтрацією. Фільтрат потім промивали сольовим розчином (1 л) і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 494.

Стадія 10: отримання 5-аміно-3-(4-фенокси-феніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонітрилу. Розчин бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-фенокси-феніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату (260 г, 527 ммоль) у 2-метил тетрагідрофурані (5 л) пропускали через пристрій Midi при 65 °С, 7 мл/хв., у повній атмосфері водню, використовуючи картридж 10% Pd/C впродовж 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 360.

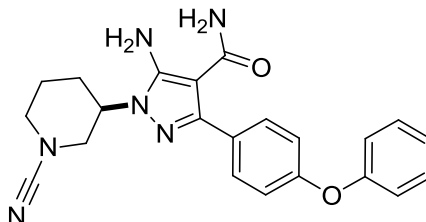
Стадія 11: отримання аміду 5-аміно-3-(4-фенокси-феніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти. У автоклав 2L SS Parr додавали розчин 5-аміно-3-(4-фенокси-феніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонітрилу (189 г, 527 ммоль) і етанол (550 мл). Потім додавали 2N розчин гідроксиду натрію (880 мл) і автоклав герметизували і нагрівали при 150 °С впродовж 30 хв., після чого реакція вважалася за завершену. Розчин охолоджували до зовнішньої температури і додавали до етилацетату (500 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, і концентрували у вакуумі з отриманням в'язкої щільної речовини, яку розтирали в порошок з ацетонітрилом (500 мл), потім очищали хроматографією на силікагелевій колонці (градієнт розчинника 15-40% метанол / дихлорметан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (135 г, 70%). МС (М+Н) m/z 360.

Стадія 12: отримання карбоксаміду 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-фенокси-феніл)-1H-піразола. До розчину аміду 5-аміно-3-(4-фенокси-феніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (1,17 г, 3,10 ммоль) в N,N-диметилформаміді додавали карбонат калію (643 мг, 4,65 ммоль), після чого ціаноген бромід (398 мг, 3,72 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С впродовж 16 годин, після чого летючі речовини видаляли у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в етилацетаті, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію і концентрували. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 403,188. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,45 (д, J=8,79 Гц, 2 H), 7,39 (т, J=7,87 Гц, 2 H), 7,14 (т, J=7,32 Гц, 1 H), 7,03 (т, J=8,79 Гц, 4 H), 6,44 (шс, 2 H), 4,31 - 4,38 (м, 1 H), 3,48 (шс, 1 H), 3,45 (д, J=3,66 Гц, 1 H), 2,98- 3,09 (м, 1 H), 1,90 (шс, 2 H), 1,76 - 1,88 (м, 2 H), 1,68 (т, J=12,45 Гц, 1 H).

Приклад 2

PF-05191522

5-аміно-1-[(3R)-1-ціанопіперидин-3-іл]-3-(4-фенокси-феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



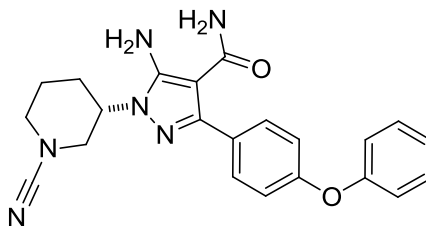
Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-фенокси-феніл)-1H-піразол карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 1) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка OJ-H 30 x 250 мм, 50% MeOH, 70 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 403. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,45 (д, J=8,79 Гц, 2 H), 7,39 (т, J=7,87 Гц, 2 H), 7,14 (т, J=7,32 Гц, 1 H), 7,03 (т, J=8,79 Гц, 4 H),

6,44 (шс, 2 H), 4,31 - 4,38 (м, 1 H), 3,48 (шс, 1 H), 3,45 (д, J=3,66 Гц, 1 H), 2,98- 3,09 (м, 1 H), 1,90 (шс, 2 H), 1,76 - 1,88 (м, 2 H), 1,68 (т, J=12,45 Гц, 1 H).

Приклад 3

PF-05196271

5 5-аміно-1-[(3S)-1-ціанопіперидин-3-іл]-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

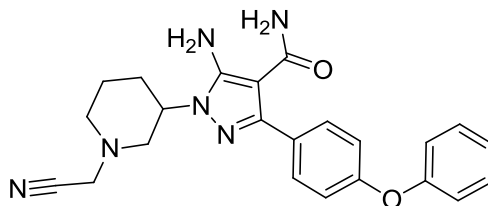


10 Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 1) хіральньо відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка OJ-H 30 x 250 мм, 50% MeOH, 70 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (M+H) m/z 403. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,45 (д, J=8,79 Гц, 2 H), 7,39 (т, J=7,87 Гц, 2 H), 7,14 (т, J=7,32 Гц, 1 H), 7,03 (т, J=8,79 Гц, 4 H), 6,44 (шс, 2 H), 4,31 - 4,38 (м, 1 H), 3,48 (шс, 1 H), 3,45 (д, J=3,66 Гц, 1 H), 2,98- 3,09 (м, 1 H), 1,90 (шс, 2 H), 1,76 - 1,88 (м, 2 H), 1,68 (т, J=12,45 Гц, 1 H).

Приклад 4

PF-05161605 (Route 1A)

15 5-аміно-1-[1-(ціанометил)піперидин-3-іл]-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

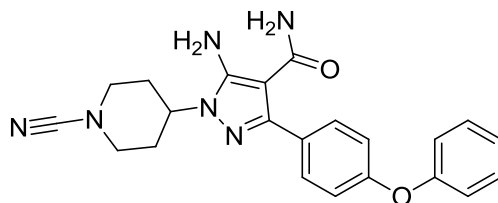


20 Суміш аміду 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,27 ммоль) (Приклад 1, Стадія 11), карбонату калію (40 мг, 0,29 ммоль), та бромацетонітрилу (38 мг, 0,32 ммоль) в N,N-диметилформаміді перемішували при 50 °C протягом 16 годин. Суспензію охолоджували, розводили водою та екстрагували в етилацетаті. Органічні шари об'єднували та концентрували в вакуумі. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ зі зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (M+H) m/z 417. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,47(д, J=8,79 Гц, 2 H) 7,40 (т, J=8,1 Гц, 2 H), 7,15 (т, J=7,3 Гц, 1 H), 7,06 (т, J=8,8 Гц, 4 H), 6,40 (шс, 2 H), 4,23 - 4,33 (м, 1 H), 3,77 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 2,86 - 2,95 (м, 1 H), 2,78 (д, J=10,3 Гц, 1 H), 2,55 (шс, 1 H), 2,07 - 2,18 (м, 1 H), 1,86 (шс, 1 H), 1,79 (д, J=9,9 Гц, 1 H), 1,59 - 1,71 (м, 2 H).

Приклад 5

PF-05232657

35 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-4-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



40 Стадія 1: отримання бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату. До розчину гідрохлориду піперидин-4-ону (150 г, 0,98 моль) в насиченому водному розчині бікарбонату натрію (3 л) по краплі додавали розчин бензил хлоркарбонату (192 г, 1,13 моль) в діоксані (114 мл). Реакцію перемішували 16 годин при зовнішній температурі. Суміш екстрагували в етилацетаті, і

об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (236 г, >99%).

Стадія 2: отримання бензил 4-(2-(трет.-бутоксикарбоніл)гідразоно)піперидин-1-карбоксилату. Розчин бензил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (236 г, 1,01 моль) і трет.-бутил гідразин карбоксилату (133 г, 1,01 моль) в гептані (6,5 л) кип'ятили із зворотним холодильником протягом години. Отриманий осад фільтрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку (296 г, 0,84 моль).

Стадія 3: отримання бензил 4-(2-(трет.-бутоксикарбоніл)гідразиніл)піперидин-1-карбоксилату. Розчин бензил 4-(2-(трет.-бутоксикарбоніл)гідразоно)піперидин-1-карбоксилату (250 г, 0,72 моль) в тетрагідрофурані (1,7 л) перемішували при зовнішній температурі впродовж 30 хв., потім охолоджували до 4 °С. Потім порціями додавали ціаноборгідрид натрію (50 г, 0,79 моль), забезпечуючи температуру, що не перевищує 10 °С. Реакцію перемішували впродовж додаткових 10 хв., після чого по краплях додавали розчин пара-толуолсульфонової кислоти (150 г, 0,79 моль) в тетрагідрофурані (700 мл). Реакцію перемішували впродовж додаткових 3 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, і неочищений залишок екстрагували в етилацетаті, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, 1N гідроксидом натрію, сольовим розчином, потім висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки, яку брали на наступну стадію без очищення (224 г, 90%).

Стадія 4: отримання гідрохлориду бензил 4-гідразинілпіперидин-1-карбоксилату. Розчин бензил 4-(2-(трет.-бутоксикарбоніл)гідразиніл)піперидин-1-карбоксилату (174 г, 0,5 моль) в 50% розчині метанол / 4N соляна кислота в діоксані (2 л) перемішували при зовнішній температурі впродовж 48 годин, після чого його концентрували у вакуумі. Отриману неочищену білу тверду речовину розтирали в порошок з теплим дихлорметаном, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (131 г, 96%).

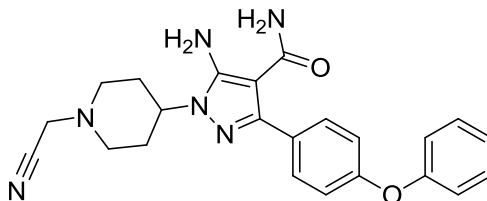
Стадія 5: отримання 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Отримували згідно процедур, описаним для амідів 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (Приклад 1, Стадії 9-11), починаючи з 2-[(4-феноксифеніл)-метокси-метиле]-малононітрилу (Приклад 1, Стадія 3) і гідрохлориду бензил 4-гідразинілпіперидин-1-карбоксилату з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 6: отримання 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Отримували згідно процедур, описаним для карбоксамідів 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразола (Приклад 1, Стадія 12), використовуючи 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-карбоксамід, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (9 мг, 8%). МС (М+Н) m/z 403. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,49 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,37 - 7,44 (м, 2Н), 7,12 - 7,19 (м, 1Н), 7,05 (д, J=8,79 Гц, 2Н), 7,07 (д, J=7,7 Гц, 2Н), 6,35 (с, 2Н), 4,21 - 4,30 (м, 1Н), 3,51 (д, J=12,8 Гц, 2Н), 3,09 - 3,18 (м, 2Н), 1,94 - 2,05 (м, 2Н), 1,85 (д, J=10,6 Гц, 2Н).

Приклад 6

PF-05232656

40 5-аміно-1-[1-(ціанометил)піперидин-3-іл]-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід

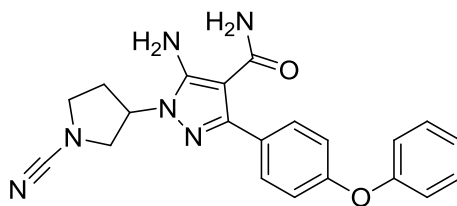


Отримували згідно процедур, описаним для 5-аміно-1-[1-(ціанометил) піперидин-3-іл]-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 4) з 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 5, Стадія 5) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (13 мг, 12%). МС (М+Н) m/z 417. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,47 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,40 (т, J=7,9 Гц, 2Н), 7,16 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,04 (д, J=8,79 Гц, 2Н), 6,36 (с, 2Н), 4,08 - 4,18 (м, 1Н), 3,76 (с, 2Н), 2,88 (д, J=11,0 Гц, 2Н), 2,29 - 2,39 (м, 2 Н), 1,98 (кв.д, J=12,0, 3,7 Гц, 2Н), 1,83 (д, J=10,3 Гц, 2Н).

Приклад 7

PF-05190434

5-аміно-1-(1-ціанопіролідин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання бензил (3S)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату. Розчин (3S)-піролідін-3-ола (10,0 г, 0,12 моль) у дихлорметані (130 мл) охолоджували до 5 °С. Додавали триетиламін (16,9 мл, 0,12 моль), після чого по краплях додавали бензил хлорформіат (13,9 мл, 0,10 моль), забезпечуючи температуру, що не перевищує 5 °С. Реакційну суміш потім перемішували при зовнішній температурі впродовж 48 годин, після чого її виливали у водний насичений бікарбонат натрію і екстрагували в дихлорметані. Об'єднані органічні шари промивали водним насиченим розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом магнію, і концентрували у вакуумі. Отримане неочищене масло очищали хроматографією на силікагелевій колонці (50% етер / гексан, після чого ефір) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорого масла (14 г, 92%).

Стадія 2: отримання бензил 3-оксопіролідін-1-карбоксилату. До розчину бензил (3S)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (7,5 г, 33,9 ммоль) у дихлорметані (1,2 л) додавали 4-метилморфолін N-оксид (5,96 г, 50,0 ммоль), тетрапропіламонію перутенат (0,60 г, 1,7 ммоль), і 4 А молекулярні сита (7,0 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту впродовж 2 годин, після чого її фільтрували через пробку з силікагелем і елюювали діетиловим ефіром. Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорого масла (6,5 г, 88%).

Стадія 3: отримання бензил 3-[2-(трет.-бутоксикарбоніл)гідразино]піролідину-1-карбоксилату. До розчину бензил 3-оксопіролідін-1-карбоксилату (3,0 г, 13,7 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) додавали трет.-бутил гідразинкарбоксилат (1,81 г, 13,7 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 24 годин, потім охолоджували до 15 °С, після чого додавали ціаноборгідрид натрію (0,86 г, 13,7 ммоль), після чого по краплях додавали паратолуолсульфонову кислоту (2,6 г, 15,1 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл). Реакційну суміш перемішували при зовнішній температурі впродовж додаткових 16 годин, потім концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розділяли між насиченим водним бікарбонатом натрію і етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, потім додавали до 30 мл 1N водного гідроксиду натрію і перемішували впродовж 30 хв. Водний шар видаляли і органічний промивали водою, висушували над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорого масла (4,4 г, 97%).

Стадія 4: отримання бензил 3-гідразинопіролідін-1-карбоксилату. До розчину бензил 3-[2-(трет.-бутоксикарбоніл)гідразино]піролідину-1-карбоксилату (2,0 г, 6,4 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) додавали 4М соляну кислоту в діоксані (6,0 мл). Розчин перемішували при 60 °С впродовж 3 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, і отриманий залишок розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар відкидали, і водний шар потім концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої піни (1,7 г, >99%).

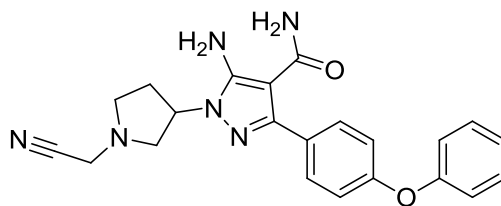
Стадія 5: отримання 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піролідін-3-іл-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Готували згідно процедур, описаним для амідів 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (Приклад 1, Стадії 9-11), починаючи з 2-[(4-феноксифеніл)-метокси-метиле]-малононітрилу (Приклад 1, Стадія 3) та бензил 3-гідразинопіролідін-1-карбоксилату з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 6: отримання 5-аміно-1-(1-ціанопіролідін-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Готували згідно процедури, описаній для карбоксамідів 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразола (Приклад 1, Стадія 12), використовуючи 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піролідін-3-іл-1Н-піразол-4-карбоксамід, з отриманням вказаної в заголовку сполуки (9 мг, 8%). МС (М+Н) m/z 389. ¹Н ЯМР (DMCO-d6) δ 7,51 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,41 (т, J=7,9 Гц, 2Н), 7,16 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,06 (дд, J=10,8, 8,24 Гц, 4Н), 6,42 (с, 2Н), 4,88 – 4,98 (м, 1Н), 3,74 (дд, J=10,3, 6,6 Гц, 1Н), 3,43 – 3,67 (м, 3Н), 2,14 – 2,33 (м, 2Н).

Приклад 8

PF-05197736

5-аміно-1-[1-(ціанометил)піролідину-3-іл]-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід

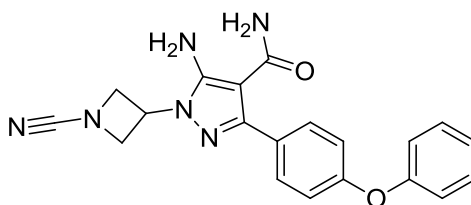


Готували згідно процедури, описаній для 5-аміно-1-[1-(ціанометил) піперидин-3-іл]-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 4) з 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 7, Стадія 5) и бромацетонітрилу з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 402,7. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) m/z 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 - 7,45 (м, 2H), 7,12 - 7,21 (м, 1H), 7,00 - 7,12 (м, 4H), 6,41 (с, 2H), 4,81 - 4,96 (м, 1H), 3,81 - 3,90 (м, 2 H), 3,01 (т, J=8,4 Гц, 1H), 2,75 - 2,88 (м, 2H), 2,64 - 2,75 (м, 1H), 2,10 - 2,36 (м, 2H).

Приклад 9

PF-05206454

5-аміно-1-(1-ціаноазетидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 1-(дифенілметил) азетидину-3-ону. До перемішаного розчину комплексу сірки триоксид-піридин (69 г, 432,95 ммоль) в диметилсульфоксиді (172,6 мл) по краплях додавали розчин 1-(дифенілметил)азетидину-3-ол соляної кислоти (20 г, 72,52 ммоль) і триетиламіну (50,5 мл, 362,6 ммоль) в тетрагідрофурані (69 мл) впродовж 10 хв. Розчин перемішували впродовж 2 годин. Реакційну суміш потім виливали у воду і екстрагували в 50% етилацетат / гексан. Органічні шари об'єднували і промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (11,4 г, 66%).

Стадія 2: отримання трет.-бутил 2-[1-(дифенілметил) азетидину-3-іліден]гідразинкарбоксилату. Розчин 1-(дифенілметил) азетидину-3-она (11,4 г, 48,0 ммоль) в метанолі (110 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали трет.-бутил гідразинкарбоксилат (6,3 г, 48,0 ммоль), після чого по краплях додавали оцетову кислоту (5,56 мл). Реакцію перемішували впродовж 16 годин. Розчинники видаляли у вакуумі, і отриманий залишок розчиняли в дихлорметані і промивали 1N гідроксидом натрію, потім сольовим розчином. Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Неочищену тверду речовину очищали шляхом розтирання в порошок з діетиловим етером з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (15,8 г, 94%).

Стадія 3: отримання трет.-бутил 2-[1-(дифенілметил)азетидину-3-іл]гідразинкарбоксилату. Розчин трет.-бутил 2-[1-(дифенілметил)азетидину-3-іліден]гідразинкарбоксилату (15,8 г, 45,0 ммоль) в оцтовій кислоті (120 мл) охолоджували до 0 °С. Потім порціями додавали ціаноборгідрид натрію (2,82 г, 45,0 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до зовнішньої температури впродовж 4 годин. Велику частину розчинника видаляли у вакуумі, і отриману суспензію потім нейтралізували до pH=7 1N гідроксидом натрію. Бажане сполуки екстрагували в дихлорметані. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом розтирання в порошок з діетиловим етером з отриманням вказаної в заголовку сполуки (15 г, 95%).

Стадія 4: отримання 1-бензгідрил-3-гідразинілазетидину. До розчину трет.-бутил 2-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]гідразинкарбоксилату (19,3 г, 54,6 ммоль) в діоксані (633 мл) при 0 °С поволи додавали 4М соляну кислоту в діоксані (290 мл). Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 4 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, і отриманий залишок очищали за допомогою розтирання в порошок з діетиловим ефіром, даючи гідрохлорид вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (16,5 г, >99%).

Стадія 5: отримання 5-аміно-1-(1-бензгідрилазетидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбонітрилу. Готували згідно процедурам, описаним для бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-

фенокси-феніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату (Приклад 1, стадія 9), використовуючи 2-[(4-фенокси-феніл)-метокси-метиле́н]-малононітри́л (Приклад 1, Стадія 3) (1,0 г, 3,25 ммоль) і 1-бензгидрил-3-гідразинілазетидин (0,69 г, 6,82 ммоль) при зовнішній температурі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді солі соляної кислоти (1,04 г, 64%). МС (М+Н) m/z 498. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,88 - 7,78 (м, 2H), 7,50 - 7,38 (м, 5H), 7,34 - 7,24 (м, 4H), 7,24 - 7,15 (м, 4H), 7,15 - 7,03 (м, 4H), 6,82 (с, 2H), 4,97 (т, J = 7,03 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 3,63 - 3,52 (м, 2H), 3,39 (т, J = 7,5 Гц, 2H).

Стадія 6: отримання 5-аміно-1-(азетидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбонітрилу. Розчин 5-аміно-1-(1-бензгидрилазетидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбонітрилу (0,29 г, 0,58 ммоль) і концентрованої соляної кислоти (0,5 мл) в метанолі (30 мл) двічі пропускали через картридж з 20% гідроксидом паладію в пристрої H-cube™ при 50 °С. Розчин потім концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,19 г, 98%).

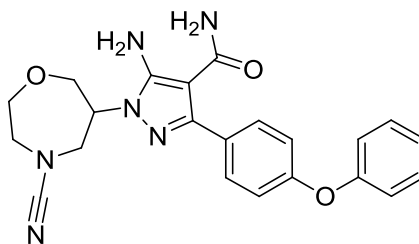
Стадія 7: отримання 5-аміно-1-(азетидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Отримували з 5-аміно-1-(азетидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбонітрилу (414 мг, 0,580 ммоль) згідно процедурі, описаній для амідів 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (Приклад 1, Стадія 11) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (120 мг, 20%). МС (М+Н) m/z 350. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,03 - 8,87 (м, 2H), 7,61 - 7,50 (м, 2H), 7,49 - 7,39 (м, 2H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 7,14 - 7,05 (м, 4H), 6,49 (с, 2H), 5,41 - 5,31 (м, 1H), 4,44 - 4,26 (м, 4H), 3,43 - 3,27 (м, 1H).

Стадія 8: отримання 5-аміно-1-(1-ціаноазетидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Готували згідно процедурі, описаній для карбоксамідів 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразолу (Приклад 1, Стадія 12) з 5-аміно-1-(азетидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамідом з отриманням вказаної в заголовку сполуки (32 мг, 67%). МС (М+Н) m/z 375. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) m/z 7,55 (д, J = 8,79 Гц, 2H), 7,41 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,17 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 8,6, 2,0 Гц, 4H), 6,41 (с, 2H), 5,28 (кв., J = 7,0 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 7,0 Гц, 5H).

Приклад 10

PF-05240367

5-аміно-1-(4-ціано-1,4-оксазепан-6-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання трет.-бутил 6-метиле́н-1,4-оксазепан-4-карбоксилату. До розчину 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена (10,0 г, 80,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (130 мл) при 0 °С однією порцією додавали гідрид натрію (5,8 г, 174,0 ммоль). Реакцію перемішували при 0 °С впродовж 10 хв., після чого розчин N-(трет.-бутоксикарбоніл)-2-аміноетанола (12,9 г, 80,0 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) поволі додавали за допомогою канюлі. Реакцію потім залишали нагрітисся до зовнішньої температури впродовж додаткових 2 годин, після чого розчинник видаляли у вакуумі. Отриманий залишок розділяли між водою і сумішшю 2:1 етилацетат:гексан. Після екстракції об'єднані органічні шари промивали водою, висушували над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Отримане неочищене масло очищали дистиляцією (2 мм.рт.ст., 85 °С) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорого масла (7,9 г, 46%).

Стадія 2: отримання трет.-бутил 6-оксо-1,4-оксазепан-4-карбоксилат. До розчину трет.-бутил 6-метиле́н-1,4-оксазепан-4-карбоксилату (4,0 г, 18,76 ммоль) в діоксані (80 мл) додавали розчин періодата натрію (8,0 г, 37,4 ммоль) у воді (80 мл), після чого 1,2 мл 2,5 мас.% розчину тетроксиду осмію в трет.-бутанолі. Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 48 годин, після чого додавали воду і сольовий розчин, і бажаний продукт екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Отримане коричневе масло пропускали через силікагелеву пробку з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорого масла.

Стадія 3: отримання трет.-бутил 6-{2-[(бензилоксі)карбоніл]гідразино}-1,4-оксазепан-4-карбоксилату. До розчину трет.-бутил 6-оксо-1,4-оксазепан-4-карбоксилату (2,0 г, 9,29 ммоль) в

тетрагідрофурані (30 мл) додавали бензил гідразинкарбоксилат (1,54 г, 9,29 ммоль). Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 24 годин, потім охолоджували до 0 °С, після чого додавали ціаноборгідрид натрію (584 мг, 9,29 ммоль), після чого по краплях додавали розчин пара-толуолсульфонової кислоти (1,77 г, 9,29 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл).

5 Реакцію потім залишали нагрітися до зовнішньої температури впродовж додаткових 24 годин, потім концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. До органічного шару потім додавали 1N гідроксид натрію (15 мл), і суміш перемішували впродовж 3 годин, після чого органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі.

10 Отриманий залишок розчиняли в діетиловому ефірі і пропускали через силікагелеву пробку з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла (2,9 г, 89%).

15 Стадія 4: отримання трет.-бутил 6-гідразино-1,4-оксазепан-4-карбоксилату. До розчину трет.-бутил 6-{2-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-1,4-оксазепан-4-карбоксилату (2,9 г, 8,3 ммоль) у етанолі (30 мл) додавали 10% Pd/C (500 мг, 50 мас.%). Суміш поміщали в атмосферу водню (50 psi, Parr shaker) впродовж 24 годин, після чого її фільтрували через Celite і кілька разів промивали етанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла (1,8 г, 94%).

20 Стадія 5: отримання трет.-бутил 6-[5-аміно-4-ціано-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-1-іл]-1,4-оксазепан-4-карбоксилату. Готували згідно процедури, описаній для бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-феноксифеніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату (Приклад 1, Стадія 9) з 2-[(4-феноксифеніл)-метокси-метиле]-малононітрилу (Приклад 1, Стадія 3) та трет.-бутил 6-гідразино-1,4-оксазепан-4-карбоксилату з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (M+N) m/z 475,9.

25 Стадія 6: отримання 5-аміно-1-(1,4-оксазепан-6-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбонітрилу. Розчин трет.-бутил 6-[5-аміно-4-ціано-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-1-іл]-1,4-оксазепан-4-карбоксилату у рівних частинах дихлорметан, трифтороцтова кислота і триетилсилан (30 мл) перемішували при зовнішній температурі протягом години. Суміш розділяли між етилацетатом і водою, і органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом магнію, і концентрували у вакуумі, з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (M+N) m/z 376,9.

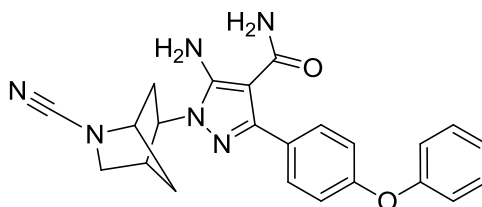
30 Стадія 7: отримання 5-аміно-1-(1,4-оксазепан-6-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували з 5-аміно-1-(1,4-оксазепан-6-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбонітрилу згідно процедури, описаній для амідів 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (Приклад 1, Стадія 11).

35 Стадія 8: отримання 5-аміно-1-(4-ціано-1,4-оксазепан-6-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували з 5-аміно-1-(1,4-оксазепан-6-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду згідно процедур, описаним для карбоксамідів 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразола (Приклад 1, Стадія 12). МС (M+N) m/z 419. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,47(д, J=8,8 Гц, 2H), 7,40 (т, J=8,1 Гц, 2H), 7,15 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,06 (т, J=8,8 Гц, 4H), 6,40 (шс, 2 H), 4,23 - 4,33 (м, 1 H), 3,77 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 3,77 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 2,86 - 2,95 (м, 1 H), 2,78 (д, J=10,3 Гц, 1 H), 2,55 (шс, 1 H), 2,07 - 2,18 (м, 1 H), 1,86 (шс, 1 H), 1,79 (д, J=9,9 Гц, 1 H), 1,59 - 1,71 (м, 2 H).

Приклад 11

PF-05230931

45 5-аміно-1-(2-ціано-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



50 Стадія 1: отримання бензил 2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксилату. Суміш цикlopента-1,3-дієна (220 г, 3,33 моль), хлориду амонію (535 г, 10 моль) у воді (2,5 л) і розчину формальдегіду (405 мл, 5 моль, 37%) перемішували при кімнатній температурі впродовж 36 годин. Суміш нейтралізували твердими Na₂CO₃ і охолоджували до 0 °С. У суміш додавали бензил хлорформіат (568 г, 3,33 моль) і насичений водний Na₂CO₃ (1 л) механічно перемішуючи впродовж 2 годин при 0 °С. Потім суміш розводили водою (1 л) і екстрагували дихлорметаном (1 л x 4). Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували.

Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці (петролейний етер / EtOAc, 50:1 - 5:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (252 г, 33,0 %) у вигляді жовтого масла.

5 Стадія 2: отримання бензил 5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату. До розчину бензил 2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксилату (100 г, 0,44 моль) в безводному тетрагідрофурани (550 мл) по краплях додавали розчин метилсульфід борана (86,3 г, 108 мл, 1,135 моль) в тетрагідрофурани (1140 мл) при -70 °C. Через 15 хв., суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж 3 годин. Реакційну суміш гасили послідовним додаванням води (250 мл), водного NaOH (250 мл, 6М, 1,54 моль) і пероксиду водню (250 мл, 250 г, 30 %, 2,2 моль) при 0-10 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ще однієї години і потім концентрували. Залишок розділяли між етером (2 л) і водою (1 л). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці (петролейний етер / EtOAc, 4:1; 1/1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (58 г, 26,6 %) у вигляді безбарвного масла. 1H ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ 7,30 - 7,39 (м, 5H), 5,12 - 5,22 (м, 2H), 4,05 - 4,35 (м, 2H), 3,29 - 3,32 (м, 1H), 2,93 - 3,02 (м, 1H), 2,51 (м, 1H), 1,86 - 1,99 (м, 2H), 1,48 - 1,63 (м, 2H).

20 Стадія 3: отримання бензил 5-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату. До розчину бензил 5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (29 г, 0,117 моль) в безводному дихлорметані (600 мл) частинами додавали періодинан Деса-Мартіна (75 г, 0,175 моль) при 10 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Додавали водні Na₂CO₃ (1М, 1100 мл) і водний Na₂S₂O₃ (1 М, 1100 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж півгодини. Суміш відокремлювали, і водний шар екстрагували дихлорметаном (1000 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (500мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (48 г, 82 %) у вигляді жовтого масла.

35 Стадія 4: отримання бензил 5-(2-(трет.-бутоксикарбоніл) гідразиніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату. До розчину бензил 5-оксо-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (24 г, 0,098 моль) в тетрагідрофурани (380 мл x 2) додавали Вос гідразин (13 г, 0,098 моль) при кімнатній температурі. Суміш кип'ятили із зворотним холодильником і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 15 °C і додавали NaCNBH₃ (6,2 г, 0,098 моль). Розчин п-толуолсульфонової кислоти (18,6 г, 0,098 моль) в тетрагідрофурани (180 мл) додавали по краплях, підтримуючи температуру нижче 20 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. і потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (800 мл) і розчині промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (800 мл). Органічний шар перемішували з водним NaOH (1N, 300 мл) протягом години. Після цього, органічний шар відокремлювали і висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці (петролейний етер / EtOAc, 1:1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (38 г, 53,7 %) у вигляді білої твердої речовини.

40 Стадія 5: отримання бензил 5-гідразиніл-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату. До розчину бензил 5-(2-(трет.-бутоксикарбоніл)гідразиніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (19 г, 0,053 моль) в метанолі (200 мл) додавали розчин соляної кислоти в 1,4-диоксане (200 мл, 4 М, 0,8 моль) при -5 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин і потім концентрували. Залишок очищали препаративною ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки (12 г, 29 %). 1H ЯМР (400 мГц, D₂O) δ 7,40 - 7,45 (м, 5H), 5,10 - 5,14 (м, 2H), 4,25 - 4,36 (м, 1H), 3,68 - 3,71 (м, 1H), 3,43 - 3,52 (м, 2H), 2,89 (м, 1H), 2,12 - 2,16 (м, 2H), 1,69 - 1,87 (м, 2H).

50 Стадія 6: отримання бензил 5-(5-аміно-4-ціано-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-1-іл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату. До розчину бензил 5-гідразиніл-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (6,5 г, 0,017 моль) і 2-[(4-феноксифеніл)-метокси-метиле]-малононітрилу (Приклад 1, Стадія 3) (4,78 г, 0,017 моль) в етанолі (200 мл) додавали триетиламін (5 мл, 0,035 моль) при -10 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та потім фільтрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (7,0 г, 80,1 %) у вигляді білої твердої речовини.

55 Стадія 7: отримання 5-аміно-1-(2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Суміш бензил 5-(5-аміно-4-ціано-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-1-іл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (0,9 г, 1,78 ммоль) і водного NaOH (2,5 N, 5 мл, 12,5 ммоль) в етанолі (10 мл) обробляли мікрохвильовим опромінюванням при 145 °C впродовж 20 хв. Суміш виливали у воду (10 мл) і екстрагували з EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари

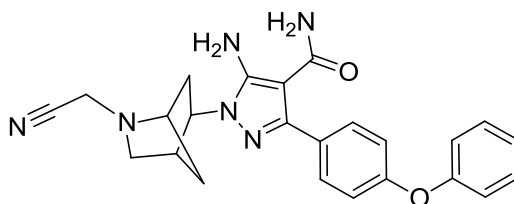
висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,69 г).

Стадія 8: отримання 5-аміно-1-(2-ціано-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. До суміші 5-аміно-1-(2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (1,2 г, 3,08 ммоль) і ціаноген броміду (3,08 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали Cs_2CO_3 (2 г, 6,16 ммоль) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливали у воду (20 мл) і потім екстрагували з EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки (252 мг) у вигляді твердої речовини. МС (M+H) m/z 415. ^1H ЯМР (400 мГц, DMSO-d_6) δ 7,59 - 7,61 (м, 2H), 7,39 - 7,43 (м, 2H), 7,03 - 7,19 (м, 5H), 6,37 (с, 2H), 4,72 - 4,75 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,17 - 3,23 (м, 2H), 2,91 (м, 1H), 2,66 - 2,69 (м, 1H), 2,07 - 2,12 (м, 1H), 1,77 - 1,83 (м, 2H).

Приклад 12

PF-05230933

5-аміно-1-[2-(ціанометил)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-іл]-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

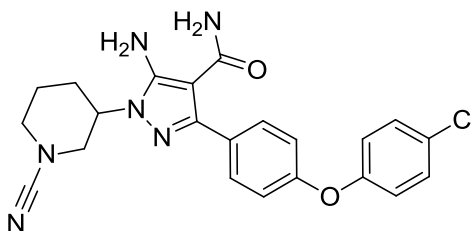


Вказану в заголовку сполуку отримували згідно процедури, описаній для 5-аміно-1-[1-(ціанометил) піперидин-3-іл]-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 4) з 5-аміно-1-(2-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 11, Стадія 7) і бромацетонітрилу. МС (M+H) m/z 429. ^1H ЯМР (400 мГц, DMSO-d_6) δ 7,35 - 7,52 (м, 4H), 7,05 - 7,19 (м, 5H), 6,36 (с, 2H), 4,57 - 4,60 (м, 1H), 3,75 - 3,88 (м, 2H), 3,33 (м, 1H), 2,53 - 2,63 (м, 2H), 1,84 - 1,86 (м, 2H), 1,57 - 1,60 (м, 1H).

Приклад 13

PF-05211642

5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)фенілу]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання метил 4-(4-хлорфенокси) бензоату. (4-Хлорфеніл)боронову кислоту (25,4 г, 162,82 ммоль), порошок молекулярних сит 4Å (16 г), 4-диметиламінопіридин (39,5 г, 325,65 ммоль) і безводний ацетат міді (II) (39,0 г, 217,11 ммоль) додавали до розчину метил 4-гідроксибензоата (16,5 г, 108,55 ммоль) в сухому дихлорметані (1000 мл) при кімнатній температурі, і отриману суміш перемішували впродовж 48 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через шар Celite. Фільтрат концентрували, і залишок очищали колоночною хроматографією на діоксиді кремнію (8% EtOAc в петролейному етері) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (14 г, вихід 48%) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (M+H) m/z 263. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц) δ 8,02 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,02 (д, 2H), 6,97 (д, 2H), 3,88 (с, 3H).

Стадія 2: отримання 4-(4-хлорфенокси) бензойної кислоти. До суспензії метил 4-(4-хлорфенокси)бензоату (14,0 г, 53,43 ммоль) в суміші метанол-вода (5:1, 360 мл), додавали NaOH (10,68 г, 267,11 ммоль) при 0 °C, що потім охолоджує лязню видаляли і реакційну суміш перемішували при 60 °C впродовж 3 годин. Метанол дистильовали, додавали воду (500 мл) до залишку і промивали діетиловим етером (3x100мл). Водний шар підкисляли 2N HCl і потім екстрагували з етилацетатом (3x100мл). Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки

(10,5 г, 79% вихід) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 247. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 12,83 (шс, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,51 (д, 2H), 7,17 (д, 2H), 7,07 (д, 2H).

Стадія 3: отримання 4-(4-хлорфенокси) бензоїлхлориду. 4-(4-Хлорфенокси) -бензойну кислоту (10,5 г, 42,33 ммоль) в тіонілхлориді (110 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 годин. Летючі речовини випаровували і неочищену вказану в заголовку сполуку брали на наступну стадію.

Стадія 4: отримання 2-((4-(4-хлорфенокси)феніл)(метокси)метилен) -малононітрилу. Розчин малононітрилу (3,54 г, 53,66 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) додавали по краплях до перемішаної суспензії гідриду натрію (3,96 г, 60% в мінеральному маслі, 158,4 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Після перемішування впродовж 30 хв., додавали по краплях 4-(4-хлорфенокси) бензоїлхлорид (11,0 г, 41,35 ммоль) в тетрагідрофурані (35 мл). Охолоджувальну баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником і додавали по краплях диметилсульфат (28 мл, 288,89 ммоль), і отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали воду (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3x100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над ацетатом натрію, концентрували і очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію (5-8 % EtOAc в петролейному етері) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (6,0 г, 47% вихід) у вигляді блідно-жовтого масла. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 7,73 (д, 2H), 7,52 (д, 2H), 7,2 (д, 2H), 7,18 (д, 2H), 3,92 (с, 3H).

Стадія 5: отримання бензил 3-(5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-4-ціано-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. Триетиламін (8,6 мл 19,35 ммоль) додавали до перемішаної суміші 2-((4-(4-хлорфенокси)феніл)(метокси)метилен) малононітрилу (6,0 г, 19,35 ммоль) і гідрохлориду бензилового естеру 3-гідразино-піперидин-1-карбонової кислоти (Приклад 1, Стадія 8) (5,5 г, 57,89 ммоль) в етанолі (60 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 3 годин, осаджену тверду речовину відфільтровували. Тверду речовину промивали етанолом та висушували в вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (7,2 г, вихід 70 %). МС (М+Н) m/z 526. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 8,0 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,37 (м, 5H), 7,12 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,77 (с, 2H), 5,06 (шс, 2H), 4,23 (м, 1H), 4,0 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 1,87 (м, 3H), 1,50 (м, 1H).

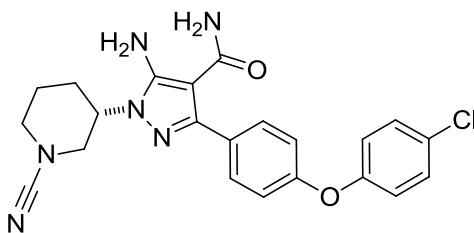
Стадія 6: отримання 5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Холодний 2,5М водн. розчин NaOH (70 мл) додавали до розчину бензил 3-(5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-4-ціано-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (7,2 г, 13,66 ммоль) в етанолі (70 мл) в герметичній пробірці об'ємом 250 мл, і отриману суміш нагрівали перемішуючи при 140 °С впродовж 48 годин. Після охолодження до кімнатної температури, воду додавали до реакційної суміші і екстрагували етилацетатом (3x100мл). Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,6 г). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 8,21 (с, 1H), 7,49 (м, 4H), 7,45 (д, 2H), 7,10 (м, 4H), 6,36 (с, 2H), 4,20 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,97 (м, 2H), 2,50 (м, 1H), 1,93 (м, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,60 (м, 1H).

Стадія 7: отримання 5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Карбонат калію (1,33 г, 9,52 ммоль) додавали до розчину 5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (2,6 г, 6,35 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл), після перемішування впродовж 5 хв. додавали ціаноген бромід (670 мг, 6,99 ммоль) і отриману суміш перемішували при 60 °С впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду і екстрагували етилацетатом (3x100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували. Неочищену сполуку очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем (100-200 меш), використовуючи 30-50% EtOAc в гексані з отриманням вказаної в заголовку сполуки (6,2 г, 77 %). МС (М+Н) m/z 437. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 7,5 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,12 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,45 (с, 2H), 5,6 (ш, 1H), 4,37 (м, 1H), 3,48 (дд, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,07 (дт, 1H), 1,87 (м, 3H), 1,70 (м, 1H).

Приклад 14

PF-06248302

5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-[(3S)-1-ціанопіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

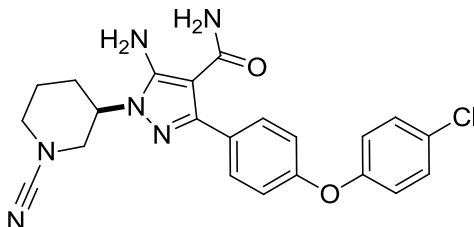


Рац-5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 13) хіральньо відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IA, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол, 50/50, швидкість потоку 0,8 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 436,8. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,5 (д, 2Н), 7,45 (д, 2Н), 7,12 (д, 2Н), 7,08 (д, 2Н), 6,45 (с, 2Н), 5,6 (ш, 1Н), 4,37 (м, 1Н), 3,48 (дд, 1Н), 3,35 (м, 2Н), 3,07 (дт, 1Н), 1,87 (м, 3Н), 1,70 (м, 1Н). SOR +57,6 (с, 0,5% в МЕОН)

Приклад 15

PF-06248303

5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)фенілу]-1-[(3R)-1-ціанопіперидин-3-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

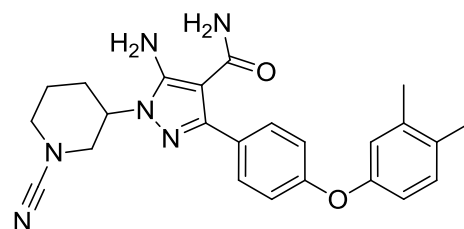


Рац-5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Приклад 13) хіральньо відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IA, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 50/50, швидкість потоку 0,8 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 436,8. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,5 (д, 2Н), 7,45 (д, 2Н), 7,12 (д, 2Н), 7,08 (д, 2Н), 6,45 (с, 2Н), 5,6 (ш, 1Н), 4,37 (м, 1Н), 3,48 (дд, 1Н), 3,35 (м, 2Н), 3,07 (дт, 1Н), 1,87 (м, 3Н), 1,70 (м, 1Н). SOR -56,8 (с, 0,5% в МЕОН).

Приклад 16

PF-05255696

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3,4-диметилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

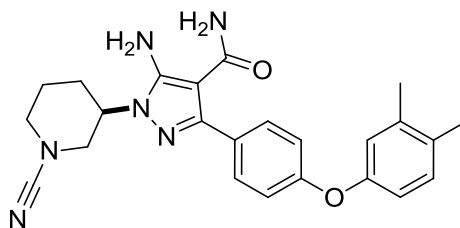


Отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 15), використовуючи (3,4-диметилфеніл)боронову кислоту з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 431. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,45 (д, 2Н), 7,17 (д, 1Н), 6,98 (д, 2Н), 6,90 (с, 1Н), 6,80 (д, 1Н), 6,42 (с, 2Н), 4,37 (м, 1Н), 3,44 (м, 1Н), 3,35 (м, 2Н), 3,07 (т, 1Н), 2,20 (с, 6Н), 1,7-1,97 (м, 4Н).

Приклад 17

PF-06240553

(R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3,4-диметилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

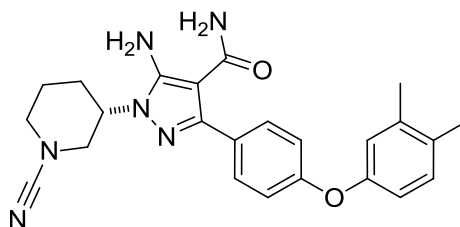


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3,4-диметилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 16) хірально відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IA, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 70/30, швидкість потоку 1,0 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 431. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 7,45 (д, 2Н), 7,17 (д, 1Н), 6,98 (д, 2Н), 6,90 (с, 1Н), 6,80 (д, 1Н), 6,42 (с, 2Н), 4,37 (м, 1Н), 3,44 (м, 1Н), 3,35 (м, 2Н), 3,07 (т, 1Н), 2,20 (с, 6Н), 1,7-1,97 (м, 4Н).

Приклад 18

PF-06240551

(S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3,4-диметилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

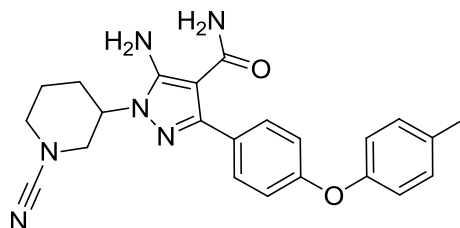


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3,4-диметилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 16) хірально відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IA, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 70/30, швидкість потоку 1,0 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 431. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 7,45 (д, 2Н), 7,17 (д, 1Н), 6,98 (д, 2Н), 6,90 (с, 1Н), 6,80 (д, 1Н), 6,42 (с, 2Н), 4,37 (м, 1Н), 3,44 (м, 1Н), 3,35 (м, 2Н), 3,07 (т, 1Н), 2,20 (с, 6Н), 1,7-1,97 (м, 4Н).

Приклад 19

PF-05255694

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-етилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

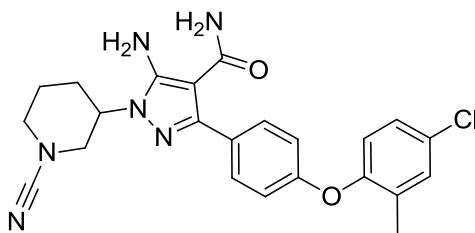


Отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 15), використовуючи (4-етилфеніл)боронову кислоту з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 431. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 мГц) δ 7,46 (д, 2Н), 7,21 (д, 2Н), 7,0 (м, 4Н), 6,35 (с, 2Н), 5,06 (шс, 2Н), 4,16 (м, 1Н), 3,12 (м, 1Н), 2,90 (м, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 1,87 (м, 2Н), 1,73 (м, 1Н), 1,45 (м, 1Н.)

Приклад 20

PF-05241481

5-аміно-3-[4-(4-хлор-2-метилфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід

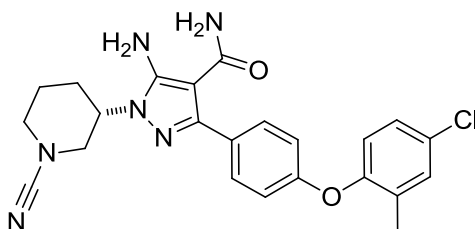


Отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 15), використовуючи (4-метилфеніл)боронову кислоту з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 451. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,43 (м, 3H), 7,27 (дд, 1H), 6,90 (м, 3H), 6,43 (с, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,50 (дд, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,05 (дт, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,65-1,95 (м, 4H).

Приклад 21

PF-06258276

(S)-5-аміно-3-[4-(4-хлор-2-метилфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

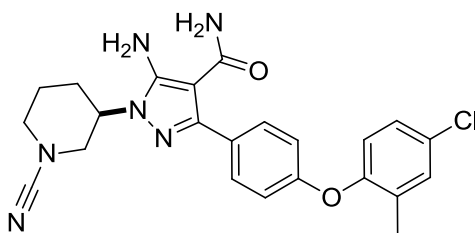


Рац-5-аміно-3-[4-(4-хлор-2-метилфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 20) хіральнo відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IA, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол, 30/70, швидкість потоку 0,8 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 451. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,45 (м, 3H), 7,27 (дд, 1H), 7,0 (м, 3H), 6,43 (с, 2H), 5,5-6,3 (ш, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,50 (дд, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,05 (дт, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,65-1,95 (м, 4H). SOR +61,2 (с, 0,5% в хлороформі)

Приклад 22

PF-06258278

(R)-5-аміно-3-[4-(4-хлор-2-метилфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

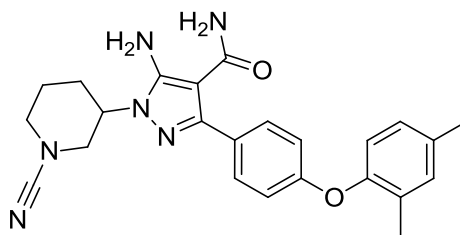


Рац-5-аміно-3-[4-(4-хлор-2-метилфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 20) хіральнo відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IA, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 30/70, швидкість потоку 0,8 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 451. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,45 (м, 3H), 7,27 (дд, 1H), 7,0 (м, 3H), 6,45 (с, 2H), 5,5-6,3 (ш, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,50 (дд, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,05 (дт, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,65-1,95 (м, 4H). SOR -59,2 (с, 0,5% в хлороформі)

Приклад 23

PF-05255692

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-диметилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

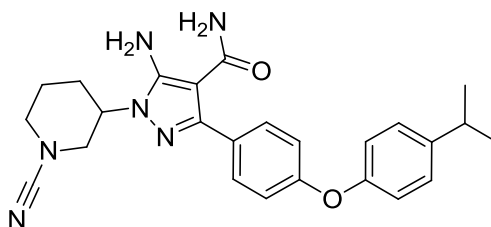


Отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 15), використовуючи (2,4-диметилфеніл)боронову кислоту з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 431. ¹Н ЯМР (400МГц, метанол-d4) δ 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,04 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,44 (м, 2H), 3,11 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,03 (м, 2H), 1,90 (м, 2H).

Приклад 24

PF-05255695

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-ізопропілфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

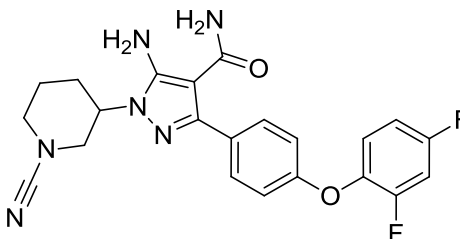


Отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 15), використовуючи (4-ізопропілфеніл)боронову кислоту з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 445. ¹Н ЯМР (400МГц, метанол-d4) δ 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,37 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,11 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,27 (д, 6H).

Приклад 25

PF-05266558

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання метил 4-(2,4-дифторфенокси)бензоату. Порошок молекулярних сит 4Å (17 г), (4-(метоксикарбоніл)феніл)кислоту (17,34 г, 133,33 ммоль) борони, DMAP (27,13 г, 222,22 ммоль) і безводний ацетат міді (II) (30,3 г, 166,7 ммоль) додавали до розчину 2,4-дифторфенола (20,0 г, 111,11 ммоль) в сухому дихлорметані (800 мл) при кімнатній температурі, і отриману суміш перемішували впродовж 48 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через шар селіту, фільтрат концентрували і очищали колоночною хроматографією на діоксиді кремнію (100-200 меш), елюючи 8% EtOAc в петролейному етері з отриманням сполуки -2X10 (15 г, 51,2 %) у вигляді твердої речовини. МС (М+Н) m/z 265. ¹Н ЯМР (ДМСО-d6, 300 МГц) δ 7,97 (д, 2H), 7,56 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,05 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

Стадія 2: отримання 4-(2,4-дифторфенокси)бензойної кислоти. До суспензії метил 4-(2,4-дифторфенокси)бензоату (15,0 г, 56,82 ммоль) в метанолі (525 мл) додавали воду (63 мл) і гранули NaOH (12,22 г, 284,11 ммоль) при 0 °С, що потім охолоджує лязню прибирали і реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 3 годин. Метанол дистилювали і додавали воду. Залишок підкисляли 1N HCl і потім екстрагували з EtOAc. Об'єднаний органічний шар

висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (12,0 г, 91,5 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 249. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 12,85 (шс, 1H), 7,92 (д, 2H), 7,52 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,00 (д, 2H).

5 Стадія 3: отримання 4-(2,4-дифторфенокси) бензоїлхлориду. 4-(2,4-Дифторфенокси) бензойну кислоту (3,0 г, 30 ммоль) в тіонілхлориді (80 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Летючі речовини випаровували з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

10 Стадія 4: отримання 2-((4-(2,4-дифторфенокси)феніл)(метокси)метиле́н) -малононітрилу. Розчин малононітрилу (1,0 г, 15,52 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали по краплях до перемішаної суспензії NaN (574 мг, 23,9 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Після перемішування впродовж 30 хв., по краплях додавали 4-(2,4-дифторфенокси) бензоїлхлорид (3,2 г, 11,94 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл). Реакційну суміш доводили до кімнатної температури і перемішували (~3 години). Реакційну суміш потім кип'ятили із зворотним холодильником і додавали по краплях диметилсульфат (7,7 мл, 83,6 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш гасили крижаною водою (100 мл) і екстрагували EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували і очищали флеш-хроматографією на силікагелі (100-200 меш), елюючи 12 % EtOAc в петролейному етері з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,8 г) у вигляді рідини. МС (М+Н) m/z 297. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 7,71 (д, 2H), 7,52 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,16 (д, 2H), 3,93 (с, 3H).

25 Стадія 5: отримання бензил 3-(5-аміно-4-ціано-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. Триетиламін (2,2 мл 14,4 ммоль) додавали до перемішаної суміші 2-((4-(2,4-дифторфенокси)феніл)(метокси) метиле́н) малононітрилу (1,5 г, 4,8 ммоль) і гідрохлориду бензилового естеру 3-гідразино-піперидин-1-карбонової кислоти (Приклад 1, Стадія 8) (1,4 г, 4,8 ммоль) в етанолі (30 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 3 годин осад фільтрували. Отримана тверда речовина промивали етанолом та висушували в вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,8 г, 40%). МС (М+Н) m/z 530. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 7,78 (д, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,33 (м, 6H), 7,18 (м, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,78 (с, 2H), 5,06 (шс, 2H), 4,26 (м, 1H), 3,99 (м, 2H), 3,30 (м, 1H), 2,97 (т, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,90 (м, 3H), 1,48 (м, 1H).

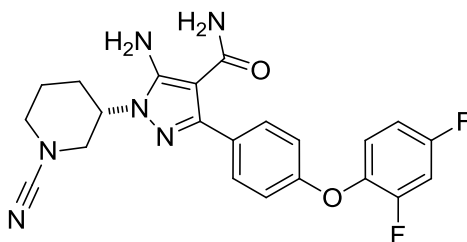
35 Стадія 6: отримання 5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Холодний 2,5М водний розчин NaOH (20 мл) додавали до суміші бензил 3-(5-аміно-4-ціано-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (1,8 г, 3,39 ммоль) в етанолі (20 мл), завантаженою в герметичну пробірку об'ємом 100 мл. Суміш нагрівали перемішуючи при 140 °С впродовж 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили водою і екстрагували EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,4 г). МС (М+Н) m/z 414. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц) δ 7,45 (д, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,30 (с, 2H), 5,17 (т, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,0 (д, 1H), 2,7-2,90 (м, 3H), 1,90 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,48 (м, 1H).

45 Стадія 7: отримання 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду. Карбонат калію (450 мг, 3,3 ммоль) додавали до розчину 5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (0,9 г, 2,2 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл). Після перемішування впродовж 5 хв., ціаноген бромід (260 мг, 2,42 ммоль) додавали і отриману суміш перемішували при 60 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду. Отриманий осад фільтрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем (100-200 меш) з 50% EtOAc/гексан як елюент з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,3 г). МС (М+Н) m/z 439. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) 7,52 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,18 (т, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,43 (с, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,50 (д, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,03 (т, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,48 (м, 1H).

Приклад 26

55 PF-06250113

5-аміно-1-[(3S)-1-ціанопіперидин-3-іл]-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

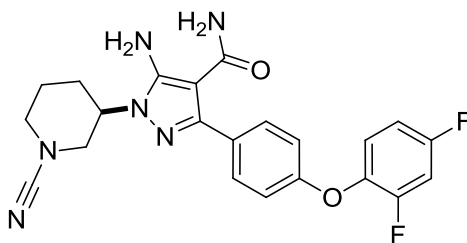


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфеноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 25) хіральнo відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IA, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 30/70, швидкість потоку 0,8 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 мГц) δ 7,52 (м, 1Н), 7,48 (д, 2Н), 7,35 (м, 1Н), 7,18 (т, 1Н), 7,01 (д, 2Н), 6,43 (с, 2Н), 5,2-6,2 (ш, 2Н), 4,35 (м, 1Н), 3,50 (д, 1Н), 3,35 (м, 2Н), 3,03 (т, 1Н), 1,92 (м, 1Н), 1,80 (м, 2Н), 1,48 (м, 1Н). МС (М+Н) m/z 439. SOP: +56,8° (C=0,5% в MeOH).

Приклад 27

PF-06250112

5-аміно-1-[(3R)-1-ціанопіперидин-3-іл]-3-[4-(2,4-дифторфеноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід

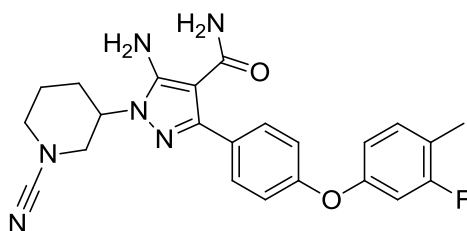


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфеноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 25) хіральнo відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IA, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 30/70, швидкість потоку 0,8 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 439. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 мГц) δ 7,52 (м, 1Н), 7,48 (д, 2Н), 7,35 (м, 1Н), 7,18 (т, 1Н), 7,01 (д, 2Н), 6,43 (с, 2Н), 4,35 (м, 1Н), 3,50 (д, 1Н), 3,35 (м, 2Н), 3,03 (т, 1Н), 1,92 (м, 1Н), 1,80 (м, 2Н), 1,48 (м, 1Н). SOP: -52,4° (C=0,5% в MeOH).

Приклад 28

PF-05235686

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-фтор-4-метилфеноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід

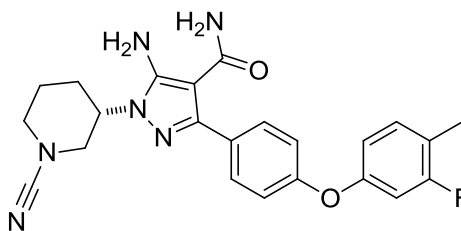


Отримували аналогічно 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфеноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 25), використовуючи 3-фтор-4-метилфенол з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 435. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 7,50 (д, 2Н), 7,28 (т, 1Н), 7,17 (д, 2Н), 6,90 (дд, 1Н), 6,82 (дд, 1Н), 6,43 (с, 2Н), 4,35 (м, 1Н), 3,50 (дд, 1Н), 3,35 (м, 2Н), 3,05 (дт, 1Н), 2,22 (с, 3Н), 1,65-1,95 (м, 4Н).

Приклад 29

PF-06269245

(S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-фтор-4-метилфеноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід

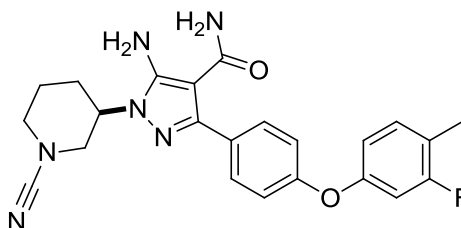


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-фтор-4-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 28) хірально відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IB, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 50/50, швидкість потоку 1,0 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 7,50 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,90 (дд, 1H), 6,82 (дд, 1H), 6,43 (с, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,50 (дд, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,05 (дт, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,65-1,95 (м, 4H). SOP: +59,6° (C=0,5% в MeOH).

Приклад 30

PF-06270349

(R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-фтор-4-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

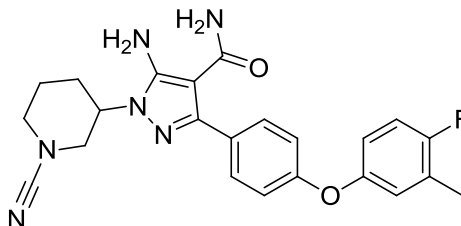


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-фтор-4-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 28) хірально відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IB, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 50/50, швидкість потоку 1,0 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (M+H) m/z 435. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 мГц) δ 7,50 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,90 (дд, 1H), 6,82 (дд, 1H), 6,43 (с, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,50 (дд, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,05 (дт, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,65-1,95 (м, 4H). SOP: -64° (C=0,5% в MeOH).

Приклад 31

PF-05235682

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-фтор-3-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

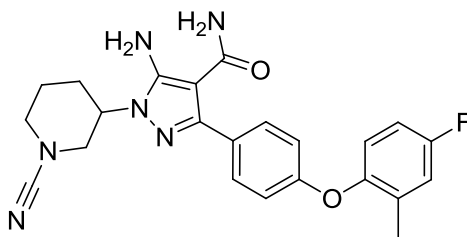


Отримували аналогічно 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 25), використовуючи 4-фтор-3-метилфенол з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (M+H) m/z 435. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 мГц) δ 7,48 (д, 2H), 7,18 (т, 1H), 7,03 (м, 3H), 6,92 (м, 1H), 6,43 (с, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,50 (д, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,04 (т, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,65-1,95 (м, 4H).

Приклад 32

PF-05255693

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-фтор-2-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

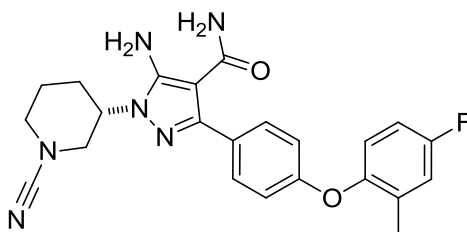


Отримували аналогічно 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 25), використовуючи 4-фтор-2-метилфенол з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 435. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 7,42 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,91 (д, 2H), 6,42 (с, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,32 (м, 2H), 3,06 (т, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,62-1,92 (м, 4H).

Приклад 33

PF-06265700

(S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-фтор-2-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

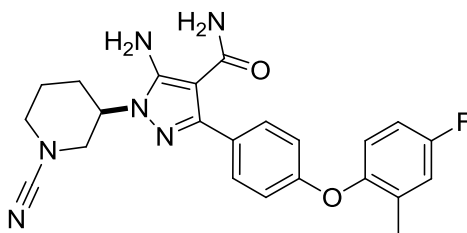


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-фтор-2-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 32) хірально відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IB, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 50/50, швидкість потоку 1,0 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 435. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 7,42 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,91 (д, 2H), 6,42 (с, 2H), 5,2-6,0 (ш, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,32 (м, 2H), 3,06 (т, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,62-1,92 (м, 4H). SOR: +53,2° (C= 0,5% в MeOH).

Приклад 34

PF-06268833

(R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-фтор-2-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

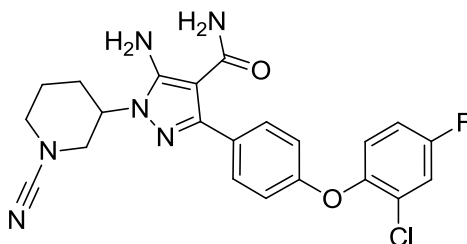


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-фтор-2-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 32) хірально відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IB, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 50/50, швидкість потоку 1,0 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 435. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 7,42 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,91 (д, 2H), 6,42 (с, 2H), 5,2-6,0 (ш, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,32 (м, 2H), 3,06 (т, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,62-1,92 (м, 4H). SOR: -64,8° (C= 0,5% в MeOH).

Приклад 35

PF-05266556

5-аміно-3-[4-(2-хлор-4-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

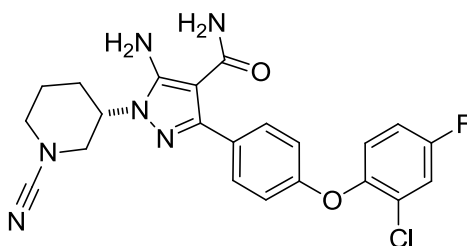


Отримували аналогічно 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 25), використовуючи 2-хлор-4-фторфенол з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 454,9. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,63 (д, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,30 (д, 2H), 6,98 (д, 2H), 6,43 (с, 2H), 4,37 (м, 1H), 3,5 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,06 (т, 1H), 1,65-1,95 (м, 4H).

Приклад 36

PF-06268664

10 (S)-5-аміно-3-[4-(2-хлор-4-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

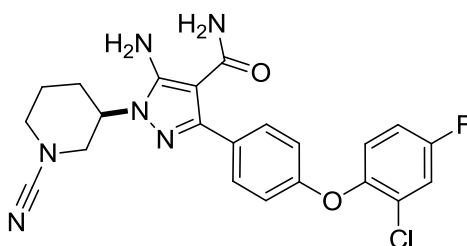


15 Рац-5-аміно-3-[4-(2-хлор-4-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 35) хірально відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IB, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 50/50, швидкість потоку 1,0 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 454,9. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7,63 (д, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,30 (д, 2H), 6,98 (д, 2H), 6,43 (с, 2H), 5,2-6,2 (ш, 2H), 4,37 (м, 1H), 3,5 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,06 (т, 1H), 1,65-1,95 (м, 4H). SOR: +49,2 (C= 0,5% в МЕОН).

Приклад 37

PF-06269530

25 (R)-5-аміно-3-[4-(2-хлор-4-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

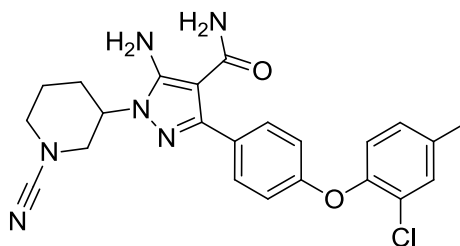


30 Рац-5-аміно-3-[4-(2-хлор-4-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Приклад 35) хірально відокремлювали препаративною ВЕРХ (ChiralPak IB, 4,6 x 250 мм, колонка 5 мкм, гексан/етанол 50/50, швидкість потоку 1,0 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 454,9. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) ? 7,63 (д, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,30 (д, 2H), 6,98 (д, 2H), 6,43 (с, 2H), 5,2-6,2 (ш, 2H), 4,37 (м, 1H), 3,5 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,06 (т, 1H), 1,65-1,95 (м, 4H).

35 Приклад 38

PF-05266553

5-аміно-3-[4-(2-хлор-4-метилфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

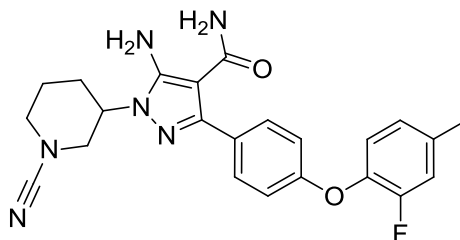


Отримували аналогічно 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 25), використовуючи 2-хлор-4-метилфенол з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 451. ¹Н ЯМР (400МГц, метанол-d4) δ 7,47 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 7,36 (с, 1Н), 7,17 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,05 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,98 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 4,37 (м, 1Н), 3,57 (м, 1Н), 3,44 (м, 2Н), 3,11 (м, 1Н), 2,36 (с, 3Н), 2,06 (м, 2Н), 1,92 (м, 2Н).

Приклад 39

PF-05266554

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2-фтор-4-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

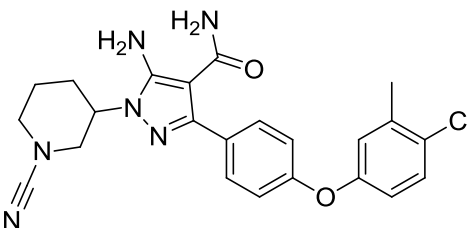


Отримували аналогічно 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 25), використовуючи 2-фтор-4-метилфенол з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 435. ¹Н ЯМР (400МГц, метанол-d4) δ 7,47 (д, J = 8,8 Гц, 2Н), 7,10 (м, 2Н), 7,03 (м, 3Н), 4,37 (м, 1Н), 3,55 (м, 1Н), 3,44 (м, 2Н), 3,11 (м, 1Н), 2,37 (с, 3Н), 2,04 (м, 2Н), 1,90 (м, 2Н).

Приклад 40

PF-05235691

5-аміно-3-[4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 1-[4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл]етанону. До розчину 4-фторацетофенону (1,0 г, 7,2 ммоль) в диметилацетаміді (4 мл) додавали 4-хлор-3-метилфенол (1,24 г, 8,69 ммоль), після чого карбонат калію (1,38 г, 9,99 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С впродовж 3 годин і потім охолоджували, гасили водою і екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 260,9. ¹Н ЯМР (ДМСО-d6) δ 7,99 (м, 2 Н) 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,16 (д, J=3,1 Гц, 1 Н), 7,07 (м, 2 Н), 6,98 (дд, J=8,5, 3,07 Гц, 1 Н) 2,55 (с, 3 Н), 2,33 (с, 3 Н).

Стадія 2: отримання 4-(4-хлор-3-метилфенокси)бензойної кислоти. До розчину 1-[4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл]етанона (1,8 г, 6,9 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали 20 мл 10-15% розчину гіпохлориту натрію, і суміш перемішували при зовнішній температурі. Додавали водний розчин бісульфіту натрію (50 мл) і суміш підкисляли 12N соляною кислотою. Отриманий осад фільтрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 3: отримання 4-(4-хлор-3-метилфенокси) бензоїлхлориду. По краплях додавали безводний оксаліл хлорид (1,23 г, 9,71 ммоль), після чого 4 краплі N,N-диметилформаміду до

розчину 4-(4-хлор-3-метилфенокси) бензойної кислоти (1,701 г, 6,475 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) при 0 °С. Суміш нагрівали до зовнішньої температури впродовж 16 годин і потім концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

5 Стадія 4: отримання 2-((4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл)(метокси)метил)ен) - малонітрилу. Розчин малонітрилу (252 мг, 3,81 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (3 мл) додавали до суспензії гідриду натрію (183 мг, 3,807 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) при 0 °С. Розчин 4-(4-хлор-3-метилфенокси) бензоїлхлориду (1,0 г, 3,81 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) потім додавали по краплях впродовж 10 хв. Суміш потім обробляли диметилсульфатом і кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 3 годин, після чого гасили насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

15 Стадія 5: отримання 1-(3-гідроксипіперидин-1-іл)етанона. Суспензію 3-гідрокси-піперидина (100 г, 0,73 моль) і триетиламіну (121 мл, 0,87 моль) в дихлорметані (1 л) охолоджували до 0 °С. Оцтовий ангідрид (79 мл, 0,84 моль) потім додавали по краплях впродовж 1,5 години, забезпечуючи щоб температура не перевищувала 0 °С. Суміш перемішували при зовнішній температурі впродовж додаткових 16 годин і потім промивали водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і врешті сольовим розчином. Об'єднані водні шари потім повторно екстрагували розчином 10 % метанол / дихлорметан. Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі, і отриманий залишок потім додавали до етилацетату (500 мл) і перемішували впродовж 20 15 хв., після чого утворювався білий осад. Осад фільтрували і промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою видалення ангідриду, що залишився, вакуумною дистиляцією (140 °С, 4 мбар) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла (192 г, 61 %). 1Н-ЯМР (CDCl₃) δ 3,59-3,92 (м, 3Н), 3,21-3,49 (м, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 1,73-2,07 (м, 2Н), 1,44-1,68 (м, 2Н).

25 Стадія 6: отримання 1-ацетилпіперидин-3-он. До холодної суспензії піридин.SO₃ (372,0 г, 2,338 моль) у дихлорметані (2,0 л) додавали послідовно триетиламін (408,5 мл, 2,923 моль) і диметилсульфоксид (414 мл, 5,846 моль) підтримуючи температуру на рівні 0 °С. Розчин 1-(3-гідроксипіперидин-1-іл)етанона (76,0 г, 0,531 моль) в дихлорметані (500 мл) по краплях додавали протягом години підтримуючи температуру нижче 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш гасили насиченим хлоридом амонію (1 л) при 0-5 °С і перемішували на протязі ще 1 години. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували 10% метанолом в дихлорметані (4 x 250 мл). Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (1 л) і фільтрували через спечене скло і концентрували у вакуумі. Диметилсульфоксид, що залишилися, і триетиламін видаляли дистиляцією у високому вакуумі. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки (16 г) у вигляді коричневої напівтвердої речовини. 1Н ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ 4,15 (с, 1 Н), 3,98 (с, 1 Н), 3,72 (т, J = 12 Гц, 2 Н), 3,61 (т, J = 12 Гц, 2 Н), 2,12 (с, 1,5 Н), 2,06 (с, 1,5 Н), 1,94-2,03 (м, 4Н).

40 Стадія 7: отримання трет.-бутил 2-(1-ацетилпіперидин-3-іл) гідразинкарбоксилату. До розчину 1-ацетил-піперидин-3-она (123 г, 0,87 моль) в тетрагідрофурані (1,5 л) додавали трет.-бутил гідразинкарбоксилат (115 г, 0,87 моль). Розчин кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 16 годин, після чого його охолоджували до 15 °С і додавали ціаноборгідрид натрію (54,8 г, 0,87 моль) однією порцією. Розчин моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (166 г, 0,87 моль) в тетрагідрофурані (700 мл) потім додавали по краплях впродовж 2 годин, забезпечуючи температуру 20 °С, що не перевищує. Суміш перемішували при зовнішній температурі впродовж 16 годин, після чого летючі речовини видаляли у вакуумі. Отримане масло розчиняли в етилацетаті (1,5 л) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1 л). Органічний шар потім додавали до 1N гідроксиду натрію (1 л) і перемішували протягом години. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці (1-7% дихлорметан / 2-пропанол), потім повторно очищали, використовуючи градієнт розчинника 10-50% етилацетат / 2-пропанол з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла (74,5 г, 33%). 1Н ЯМР (CDCl₃) δ 6,42 (шс, 1Н), 6,03 (шс, 1Н), 3,34-4,14 (м, 4Н), 2,85-3,04 (м, 2Н), 2,08 (дс, 3Н), 1,49-1,91 (м, 3Н), 1,44 (шс, 9Н).

55 Стадія 8: отримання гідрохлориду 1-(3-гідразинілпіперидин-1-іл) етанона. До розчину трет.-бутил 2-(1-ацетилпіперидин-3-іл) гідразинкарбоксилату (45,1 г, 0,18 моль) в метанолі (220 мл) при 0 °С додавали 4N соляну кислоту в діоксані (221 мл), забезпечуючи температуру 10 °С, що не перевищує. Суміш перемішували при зовнішній температурі впродовж 16 годин, після чого

летючі речовини видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (75 мл), екстрагували в 10% дихлорметан / метанол. Об'єднані органічні шари концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 158. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 4,15 (кв, 0,5Н), 4,00 (д, 0,5Н), 3,85-3,92 (м, 0,5Н), 3,53-3,59 (м, 0,5Н), 2,71-3,16 (м, 3Н), 2,01 (дс, 3Н), 1,91-2,01 (м, 1Н), 1,61-1,80 (м, 1Н), 1,25-1,52 (м, 2Н).

Стадія 9: отримання 1-(1-ацетилпіперидин-3-іл)-5-аміно-3-[4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбонітрилу. Триетиламін (156 мг, 1,54 ммоль) додавали до суспензії гідрохлориду 1-(3-гідразинілпіперидин-1-іл)етанона (133 мг, 0,68 ммоль) і 2-((4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл)(метокси)метил)ен)малононітрилу (200 мг, 0,62 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували (MgSO₄), фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 450.

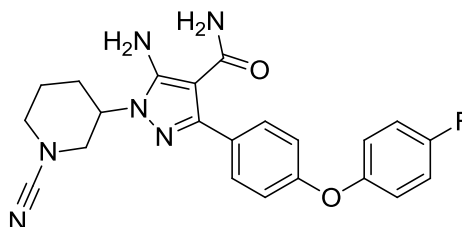
Стадія 10: отримання 5-аміно-3-[4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл]-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 25, Стадія 6), використовуючи 1-(1-ацетилпіперидин-3-іл)-5-аміно-3-[4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбонітрил. ¹Н ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,50 (м, J=8,53 Гц, 2 Н), 7,43 (д, J=8,54 Гц, 1 Н), 7,08 (м, 2 Н), 7,11 (д, J=3,41 Гц, 1 Н), 6,90 - 6,97 (м, 1 Н), 6,34 (с, 2 Н), 4,13 (д, J=4,78 Гц, 1 Н), 3,01 - 3,10 (м, 1 Н), 2,80 - 2,96 (м, 2 Н), 2,32 (с, 4 Н), 1,90 - 1,96 (м, 1 Н), 1,82 - 1,90 (м, 1 Н), 1,68 - 1,78 (м, 1 Н), 1,47 - 1,59 (м, 2 Н),

Стадія 11: отримання 5-аміно-3-[4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Прикладі 25, Стадія 7), використовуючи 5-аміно-3-[4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл]-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбоксамід. МС (М+Н) m/z 451. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,09 (д, 2 Н), 7,06 (д, J=8,30 Гц, 2 Н) 6,91 (дд, J=8,79, 2,93 Гц, 1 Н), 6,43 (с, 2 Н), 4,33 - 4,39 (м, 1 Н), 3,49 (дд, J=12,21, 3,91 Гц, 1Н), 3,30 - 3,36 (м, 2 Н), 3,02 - 3,09 (м, 1 Н), 2,31 (с, 3 Н), 1,94 (тд, J=13,18, 3,42 Гц, 1 Н), 1,82 - 1,89 (м, 1 Н), 1,80 (шс, 1 Н), 1,65 - 1,74 (м, 1 Н).

Приклад 41

PF-05222615

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-фторфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

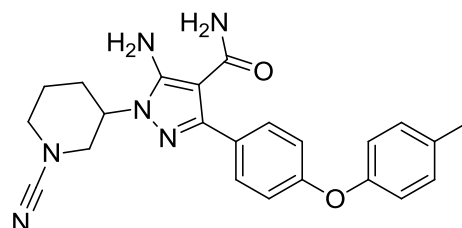


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 40), використовуючи 4-фторфенол. МС (М+Н) m/z 421. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,45 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,39 (т, J=7,9 Гц, 2 Н), 7,14 (т, J=7,3 Гц, 1 Н), 7,03 (т, J=8,8 Гц, 4 Н), 6,44 (шс, 2 Н), 4,31 - 4,38 (м, 1 Н), 3,48 (шс, 1 Н), 3,45 (д, J=3,7 Гц, 1 Н), 2,98 - 3,09 (м, 1 Н), 1,90 (шс, 2 Н), 1,76 - 1,88 (м, 2 Н), 1,68 (т, J=12,5 Гц, 1 Н).

Приклад 42

PF-05223371

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-метилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

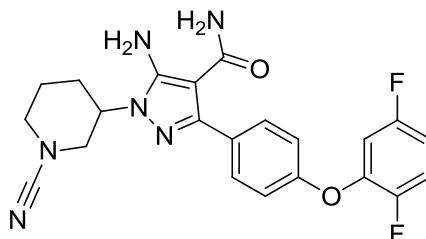


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 40), використовуючи 4-метилфенол. МС (М+Н) m/z 417. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,73 (шс, 1 H), 6,53 - 6,67 (м, 1 H), 6,40 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 4,95 - 5,08 (м, 1 H), 4,32 - 4,53 (м, 1 H), 4,12 (шс, 4 H), 3,40 - 3,50 (м, 1 H), 3,01 (шс, 1 H), 2,29 (с, 3 H), 1,77 - 2,02 (м, 3 H), 1,45 (шс, 1 H).

Приклад 43

PF-06267217

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,5-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 4-йодбензоїлхлориду. До суспензії 4-йодбензойної кислоти (60 г, 0,24 моль) в оксалілхлориді (417 мл, 4,83 моль) при 0 °С по краплі додавали N,N-диметилформамід (1 мл). Суміш потім кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 16 годин, після чого охолоджували до зовнішньої температури і концентрували у вакуумі. Отримане масло розчиняли в толуолі і очищали вакуумною дистиляцією з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 2: отримання 2-(гідрокси(4-йодфеніл)метиле)малононітрилу. До перемішаної суспензії гідриду натрію (60%, 64,36 г, 1,61 моль) в тетрагідрофурані (600 мл) при 0 °С додавали розчин малононітрилу (53,09 г, 804,5 ммоль) в тетрагідрофурані (600 мл), і отриману реакційну суміш перемішували впродовж 30 мін при такій же температурі. 4-Йодбензоїлхлорид (214 г, 804,5 ммоль) в тетрагідрофурані (600 мл) додавали до суспензії при 0 °С і потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і гасили насиченим розчином хлориду амонію (1000 мл). Отриманий водний розчин екстрагували етилацетатом (2 x 1,5 л). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1 л), висушували над сульфатом натрію і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (250 г) у вигляді коричневої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 295. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ 7,73 (д, J = 8,0 Гц, 2 H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 2 H).

Стадія 3: отримання 2-((4-йодфеніл)(метокси)метиле)малононітрилу. До перемішаної суспензії гідриду натрію (60%, 37,16 г, 929 ммоль) в тетрагідрофурані (500 мл) при 0 °С додавали розчин 2-(гідрокси(4-йодфеніл) метиле) малононітрилу (250 г, 844,6 ммоль) в тетрагідрофурані (500 мл) і отриману реакційну суміш перемішували впродовж 30 хв. при такій же температурі. Диметилсульфат (241 мл, 253,8 ммоль) в тетрагідрофурані (500 мл) додавали до вищезгаданої перемішаної суспензії при 0 °С, і отриману реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і гасили насиченим розчином хлориду амонію (1000 мл). Отриманий водний розчин екстрагували етилацетатом (2 x 1,5 л). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1 л), висушували над сульфатом натрію і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (200 г). ЖХМС (М+Н) m/z 308.

Стадія 4: отримання бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-йодфеніл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату. До перемішаної суспензії 2-((4-йодфеніл)(метокси)-метиле) малононітрилу (100 г, 322,6 ммоль) в етанолі (1 л) додавали свіжий триетиламін (49,1 мл, 354,8 ммоль), що продистильовував, після чого додавали 2-(метокси(3-йод) метиле) -малононітрил і бензил 3-гідразино-піперидин-1-карбоксилат (Прикладі 1, Стадія 8) (91,93 г, 322,6 ммоль) при кімнатній температурі, та отриману суміш перемішували при 80 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували до об'єму 500 мл. Отримані тверді речовини фільтрували, промивали водою (2 x 500 мл) та висушували в вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (98 мг, 58 %) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 527,8. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 2 H), 7,57 (д, J = 8,0 Гц, 2 H), 7,34 (ш, 5 H), 6,82 (с, 2 H), 5,06 (ш, 2 H), 4,27 (ш, 1 H), 4,01-3,91(м, 2 H), 3,32-3,27 (м, 1 H), 2,99-2,93 (м, 1 H), 1,98-1,85 (м, 3 H), 1,54-1,48 (м, 1 H).

Стадія 5: отримання бензил 3-{5-аміно-4-ціано-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)феніл]-1H-піразол-1-іл}піперидин-1-карбоксилату. До перемішаної суспензії бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-йодфеніл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (86,7 г, 341,6 ммоль), біс(пінаcolato) диборану (95,4 г, 375,8 ммоль), і ацетату калію (34 г, 347,2 ммоль) в диметилсульфоксиді (300 мл), яку дегазували в атмосфері азоту впродовж 20 хв., додавали PdCl₂(dppf) (7,4 г, 9,1 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали до 80 °С впродовж 2 годин, охолоджували до зовнішньої температури, і фільтрували через Celite. Фільтрат розводили етилацетатом, промивали водою і сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідно-жовтого масла (45 г, 75%). МС (М+Н) m/z 528. ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн.ч.: 7,83 (д, J=8 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8 Гц, 2H), 7,36 (с, 5H), 6,83 (ш с, 2H), 5,0 (ш с, 2H), 4,30 (д, J=28 Гц, 2H), 3,98 (д, J=40 Гц, 2H), 3,22-3,20 (м, 1H), 2,95 (т, J=24 Гц, 1H), 1,97-1,84 (дд, J=52 Гц, 3H), 1,56-1,46 (шс, 1H), 1,30 (с, 12H).

Стадія 6: отримання [4-(5-аміно-1-{1-[(бензилоксі)карбоніл]піперидин-3-іл}-4-ціано-1H-піразол-3-іл)феніл]боронової кислоти. До розчину бензил-3-{5-аміно-4-ціано-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)феніл]-1H-піразол-1-іл}піперидин-1-карбоксилату (2,97 г, 5,63 ммоль) в 33% водному ацетоні (67,5 мл) додавали періодат натрію (3,61 г, 16,88 ммоль) і ацетат амонію (1,30 г, 16,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °С впродовж 16 годин, після чого бажаний продукт екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 445,9.

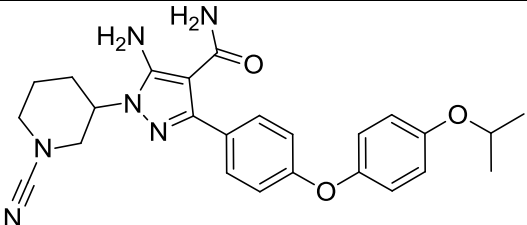
Стадія 7: отримання бензил 3-{5-аміно-4-ціано-3-[4-(2,5-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-1-іл}піперидин-1-карбоксилату. До розчину 2,4-дифторфенола (16 мг, 0,125 ммоль) і [4-(5-аміно-1-{1-[(бензилоксі)карбоніл]піперидин-3-іл}-4-ціано-1H-піразол-3-іл)феніл]кислоти (56 мг, 0,125 ммоль) борони в дихлорметані (1 мл) в колбі об'ємом 8 мл додавали ацетат міді (II) (18 мг, 0,100 ммоль), 4Å молекулярні сита (10 мг) і піридин (20 мкл, 0,200 ммоль). Колбу затикали і струшували при 30 °С впродовж 16 годин. Реакційну суміш потім фільтрували, і фільтрат концентрували, використовуючи Speedvac. Отриманий залишок потім очищали препаративною ТШХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 8: отримання 5-аміно-3-[4-(2,5-дифторфенокси)феніл]-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбоксаміду. До розчину бензил 3-{5-аміно-4-ціано-3-[4-(2,5-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-1-іл}піперидин-1-карбоксилату (66 мг, 0,125 ммоль) в ізопропанолі (1 мл) в колбі об'ємом 8 мл додавали 5М водний гідроксид натрію (0,5 мл, 2,50 ммоль). Колбу затикали і струшували при 155 °С впродовж 48 годин. Воду додавали в колбу (1 мл) і бажаний продукт екстрагували в етилацетаті (3 x 1 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію, і концентрували, використовуючи Speedvac, з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 9: отримання 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,5-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду. У колбу об'ємом 8 мл, 5-аміно-3-[4-(2,5-дифторфенокси)феніл], що містить-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбоксамід (52 мг, 0,125 ммоль), додавали 0,5М розчин ціаноген броміду 0,250 ммоль у N,N-диметилформаміді (0,5 мл), після чого карбонат калію (52 мг, 0,375 ммоль). Колбу затикали і струшували при 30 °С впродовж 16 годин. Розчинник видаляли, використовуючи Speedvac, і отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки. РХМС (М+Н) m/z 439.

Приклади 44 - 66

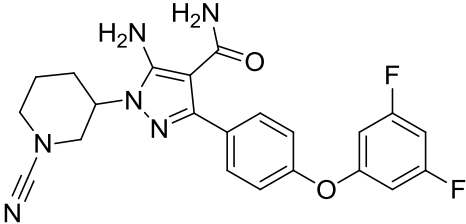
Сполуки, приведені в таблиці нижче, отримували аналогічно 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,5-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 43).

№ Пр.	Структура	Назва	МС (М+1)
44		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(4-ізопропоксифенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06267218)	461

№ Пр.	Структура	Назва	МС (М+1)
45		5-аміно-3-[4-(2-хлор-5-фтор-фенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06267219)	455
46		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси]феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06267221)	505
47		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-[4-фтор-2-метоксифенокси]феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06267222)	451
48		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-метоксифенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06267223)	433
49		5-аміно-3-[4-(5-хлор-2-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06267224)	455
50		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дихлорфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06267225)	471
51		5-аміно-3-[4-(3-хлор-5-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06267226)	455

№ Пр.	Структура	Назва	МС (М+1)
52		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-{4-[2-(трифторметил) феноксифеніл]-1H-піразол-4-карбоксамід(PF-06267227)	471
53		5-аміно-3-[4-(3-хлорфеноксифеніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06267228)	437
54		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-фтор-2-метилфеноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06267229)	435
55		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,5-дихлорфеноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06267230)	471
56		5-аміно-3-[4-(2-хлорфеноксифеніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06267231)	437
57		5-аміно-3-[4-(3-хлор-2-фторфеноксифеніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06267232)	455
58		5-аміно-3-[4-(3-хлор-4-фторфеноксифеніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06267233)	455

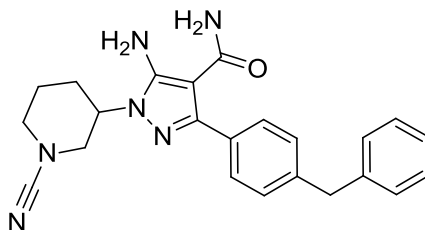
№ Пр.	Структура	Назва	МС (М+1)
59		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4,5-трифторфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06274139)	457
60		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3,5-дихлорфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06274140)	471
61		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,3,4-трифторфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06274141)	457
62		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-[2-(трифторметокси)фенокси]феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06274142)	487
63		5-аміно-3-[4-(2-хлор-6-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06274143)	455
64		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-[4-фтор-3-(трифторметил)фенокси]феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06274144)	489
65		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2-метоксифенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06274145)	433

№ Пр.	Структура	Назва	МС (М+1)
66		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3,5-дифторфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06274146)	439

Приклад 67
PF-05231001

5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід

5



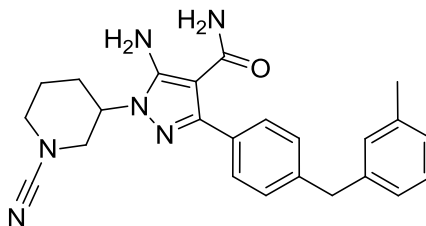
Стадія 1: отримання бензил 3-(5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. До суміші бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-йодфеніл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (Приклад 43, Стадія 4) (1 екв.), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (0,073 екв.), Pd₂(dba)₃ (0,065 екв.) в N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали по краплям розчин бензил бромід цинку (3 екв., 0,5 М у тетрагідрофурані) при кімнатній температурі при N₂. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію и додавали етилацетат (100 мл). Суміш фільтрували и фільтрат екстрагували с етилацетатом двічі. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці (CH₂Cl₂/CH₃OH, 4/1- 1/1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Стадія 2: отримання 5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Суміш бензил 3-(5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (1 екв.), розчин NaOH (7-10 екв., 2,5М), ЕТОН (8 мл) опромінювали в мікрохвильовій печі при 145 °С протягом години. Реакційну суміш екстрагували з EtOAc (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

Стадія 3: отримання 5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Суміш 5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (1 екв.), Cs₂CO₃ (2 екв.), ціаноген броміду (1,1 екв.) у N,N-диметилформаміді (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш екстрагували з EtOAc (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ЖХМС (М+Н): 401. 1Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,05 - 7,51 (м, 9Н), 6,45 (с, 2Н), 4,24 - 4,43 (м, 1Н), 3,97 (с, 2Н), 3,47 (дд, J=12,1, 4,0 Гц, 1Н), 3,03 (тд, J=12,5, 2,2 Гц, 1Н), 1,75 - 2,01 (м, 3Н), 1,58 - 1,73 (м, 1Н).

Приклад 68
PF-05267506

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-метилбензил)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

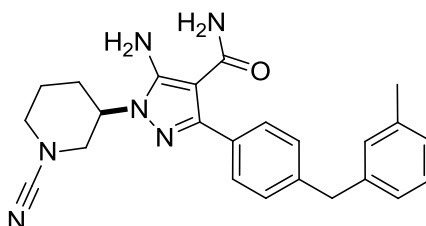


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-1-(1-
 5 ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 67), використовуючи (3-метилбензил)
 цинк хлорид. МС (М+Н) m/z 415. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 мГц) δ 1,77 - 1,84 (м, 2H), 2,07 - 2,11 (м,
 2H), 2,25 (с, 3H), 2,93 - 2,99 (м, 1H), 3,35 - 3,53 (м, 3H), 3,90 (с, 2H), 4,0 - 4,02 (м, 1H), 5,13 (д, 2H),
 5,47 (с, 2H), 6,92 - 6,97 (м, 3H), 7,10 - 7,74 (м, 1H), 7,22 (д, 2H), 7,36 (д, 2H).

Приклад 69

PF-06263274

10 (R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(3-метилбензил)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

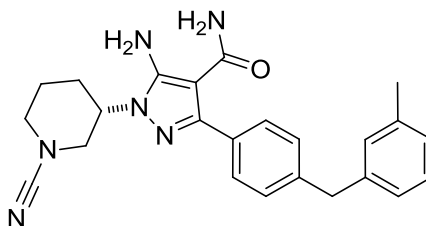


15 Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-метилбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід
 (отриманий як описано у Прикладі 68) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної
 рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ, 21 x 250 мм, 27% MeOH, 70 мл/хв.).
 Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 415.
¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,39 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 2 H), 7,15 - 7,21 (м,
 1 H), 6,98 - 7,09 (м, 3 H), 6,46 (с, 2 H), 4,31 - 4,41 (м, 1 H), 3,94 (с, 2 H), 3,49 (дд, J=12,1, 4,3 Гц, 1
 20 H), 3,32 (м, 2 H), 3,00 - 3,10 (м, 1 H), 2,26 (с, 3 H), 1,76 - 2,00 (м, 3 H), 1,58 - 1,76 (м, 1 H)

Приклад 70

PF-06263275

(S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(3-метилбензил)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

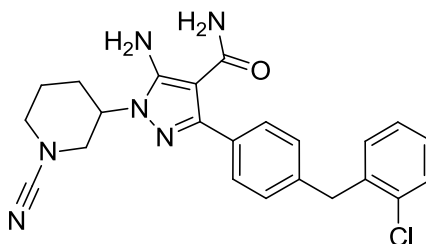


25 Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-метилбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід
 (отриманий як описано у Прикладі 68) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної
 рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ, 21 x 250 мм, 27% MeOH, 70 мл/хв.).
 30 Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 415.
¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,39 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 2 H), 7,15 - 7,21 (м,
 1 H), 6,98 - 7,09 (м, 3 H), 6,46 (с, 2 H), 4,31 - 4,41 (м, 1 H), 3,94 (с, 2 H), 3,49 (дд, J=12,1, 4,3 Гц, 1
 H), 3,32 (м, 2 H), 3,00 - 3,10 (м, 1 H), 2,26 (с, 3 H), 1,76 - 2,00 (м, 3 H), 1,58 - 1,76 (м, 1 H)

Приклад 71

PF-05267504

35 5-аміно-3-(4-(2-хлорбензил)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

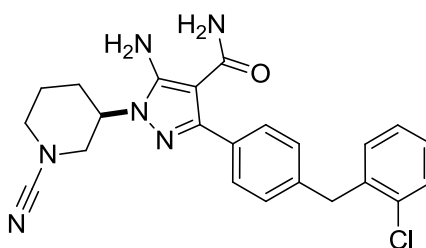


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 67), використовуючи (2-хлорбензил)цинк хлорид. МС (М+Н) m/z 435. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц) δ 1,78 - 1,87 (м, 2H), 2,05 - 2,11 (м, 2H), 2,93 - 3,00 (м, 1H), 3,35 - 3,53 (м, 3H), 4,00 - 4,05 (м, 1H), 4,074 (с, 2H), 5,15 (д, 2H), 5,48 (с, 2H), 7,10 - 7,13 (м, 2H), 7,22 (д, 2H), 7,31 - 7,33 (м, 1H), 7,37 (д, 2H).

Приклад 72

PF-06263269

(R)-5-аміно-3-(4-(2-хлорбензил)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

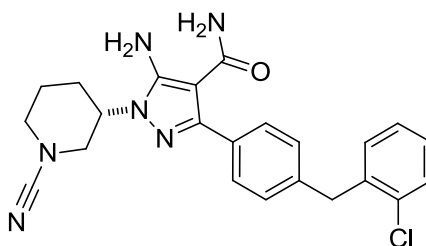


Рац-5-аміно-3-(4-(2-хлорбензил)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 71) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ , 21 x 250 мм, 30% MeOH, 70 мл/хв.). Виділення першого елююваного ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 435. ^1H ЯМР (400 мГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн.ч. 7,24 - 7,48 (м, 8 H), 6,46 (с, 2 H), 4,31 - 4,41 (м, 1 H), 4,12 (с, 2 H), 3,49 (дд, J=12,1, 4,3 Гц, 1 H), 3,30 - 3,38 (м, 2 H), 3,04 (тд, J=12,4, 2,9 Гц, 1 H), 1,77 - 2,00 (м, 3 H), 1,64 - 1,76 (м, 1 H).

Приклад 73

PF-06263270

(S)-5-аміно-3-(4-(2-хлорбензил)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

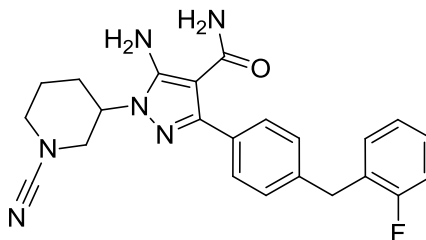


Рац-5-аміно-3-(4-(2-хлорбензил)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 71) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ , 21 x 250 мм, 30% MeOH, 70 мл/хв.). Виділення другого елююваного ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 435. ^1H ЯМР (400 мГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн.ч. 7,24 - 7,48 (м, 8 H), 6,46 (с, 2 H), 4,31 - 4,41 (м, 1 H), 4,12 (с, 2 H), 3,49 (дд, J=12,1, 4,3 Гц, 1 H), 3,30 - 3,38 (м, 2 H), 3,04 (тд, J=12,4, 2,9 Гц, 1 H), 1,77 - 2,00 (м, 3 H), 1,64 - 1,76 (м, 1 H).

Приклад 74

PF-06250073

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2-фторбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

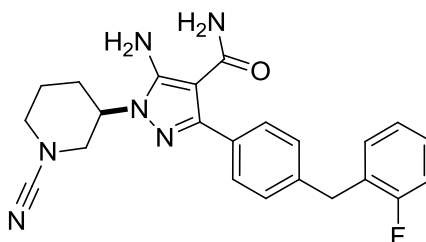


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 67), використовуючи (2-хлорбензил)цинк хлорид. МС (М+Н) m/z 419. ^1H ЯМР (300 мГц, ДМСО- d_6) δ млн.ч. 7,40 (д, 2 Н), 7,25 - 7,37 (м, 4 Н), 7,12 - 7,21 (м, 2 Н), 6,46 (с, 2 Н), 4,30 - 4,40 (м, 1 Н), 4,02 (с, 2 Н), 3,48 (дд, 1 Н), 3,33 - 3,38 (м, 2 Н), 3,04 (тд, 1 Н), 1,60 - 1,99 (м, 4 Н).

Приклад 75

PF-06260435

(R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(2-фторбензил)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

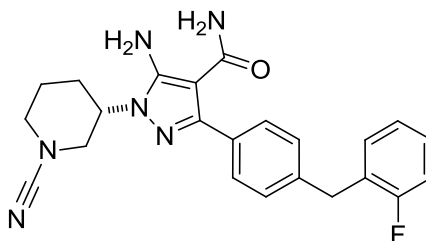


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2-фторбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 74) хіральні відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ , 21 x 250 мм, 27% MeOH, 70 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 419. ^1H ЯМР (400 мГц, ДМСО- d_6) δ млн.ч. 7,40 (д, $J=8,3$ Гц, 2 Н), 7,25 - 7,37 (м, 4 Н), 7,12 - 7,21 (м, 2 Н), 6,46 (с, 2 Н), 4,30 - 4,40 (м, 1 Н), 4,02 (с, 2 Н), 3,48 (дд, $J=12,3$, 4,2 Гц, 1 Н), 3,33 - 3,38 (м, 2 Н), 3,04 (тд, $J=12,4$, 2,9 Гц, 1 Н), 1,76 - 1,99 (м, 3 Н), 1,70 (тт, $J=12,5$, 4,1 Гц, 1 Н).

Приклад 76

PF-06260436

(S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(2-фторбензил)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

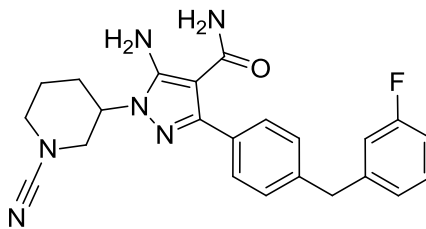


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2-фторбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 74) хіральні відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ , 21 x 250 мм, 27% MeOH, 70 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 419. ^1H ЯМР (400 мГц, ДМСО- d_6) δ млн.ч. 7,40 (д, $J=8,3$ Гц, 2 Н), 7,25 - 7,37 (м, 4 Н), 7,12 - 7,21 (м, 2 Н), 6,46 (с, 2 Н), 4,30 - 4,40 (м, 1 Н), 4,02 (с, 2 Н), 3,48 (дд, $J=12,3$, 4,2 Гц, 1 Н), 3,33 - 3,38 (м, 2 Н), 3,04 (тд, $J=12,4$, 2,9 Гц, 1 Н), 1,76 - 1,99 (м, 3 Н), 1,70 (тт, $J=12,5$, 4,1 Гц, 1 Н).

Приклад 77

PF-05267502

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3-фторбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

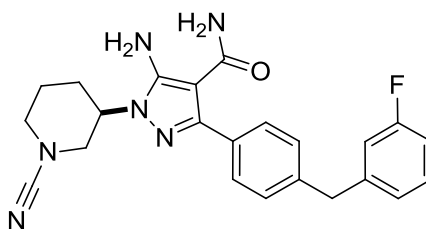


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-1-(1-
 5 ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 67), використовуючи (3-фторбензил)
 цинк хлорид. МС (М+Н) m/z 419. ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 мГц) δ 1,78 - 1,88 (м, 2Н), 2,05 - 2,11 (м,
 2Н), 2,93 - 3,00 (м, 1Н), 3,35 -3,53 (м, 3Н), 3,94 (с, 2Н), 3,98 - 4,06 (м, 1Н), 5,09 - 5,19 (с, 2Н), 5,49
 (с, 2Н), 6,80 - 6,92 (м, 3Н), 7,21 (д, 2Н), 7,38 (д, 2Н).

Приклад 78

PF-06259250

10 (R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(3-фторбензил)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

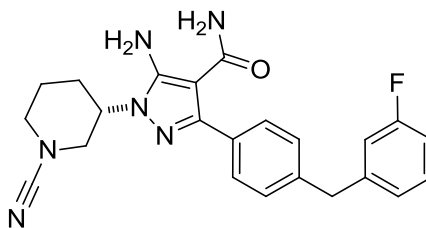


15 Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2-фторбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід
 (отриманий як описано в Прикладі 77) хіральню відокремлювали за допомогою надкритичної
 рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ, 21 x 250 мм, 27% MeOH, 70 мл/хв.).
 Виділення першого елююваного ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 419.
¹Н ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,38 - 7,44 (м, 2 Н), 7,29 - 7,38 (м, 3 Н), 7,07 - 7,13 (м, 3 Н),
 6,99 - 7,06 (м, 1 Н), 6,46 (с, 2 Н), 4,31 - 4,41 (м, 1 Н), 4,01 (с, 2 Н), 3,49 (дд, J=12,1, 4,5 Гц, 1 Н),
 20 3,36 (ш. с., 1 Н), 3,05 (тд, J=12,4, 2,5 Гц, 1 Н), 1,76 - 1,98 (м, 3 Н), 1,60 - 1,75 (м, 1 Н).

Приклад 79

PF-06259251

(S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(3-фторбензил)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

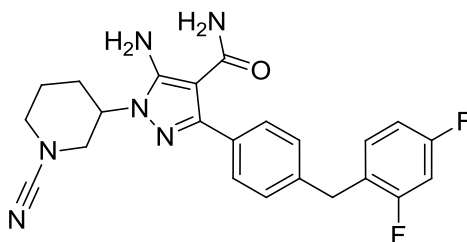


25 Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2-фторбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід
 (отриманий як описано в Прикладі 77) хіральню відокремлювали за допомогою надкритичної
 рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ, 21 x 250 мм, 27% MeOH, 70 мл/хв.).
 30 Виділення другого елююваного ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 419.
¹Н ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,38 - 7,44 (м, 2 Н), 7,29 - 7,38 (м, 3 Н), 7,07 - 7,13 (м, 3 Н),
 6,99 - 7,06 (м, 1 Н), 6,46 (с, 2 Н), 4,31 - 4,41 (м, 1 Н), 4,01 (с, 2 Н), 3,49 (дд, J=12,1, 4,5 Гц, 1 Н),
 3,36 (ш. с., 1 Н), 3,05 (тд, J=12,4, 2,5 Гц, 1 Н), 1,76 - 1,98 (м, 3 Н), 1,60 - 1,75 (м, 1 Н)

Приклад 80

35 PF-05267500

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

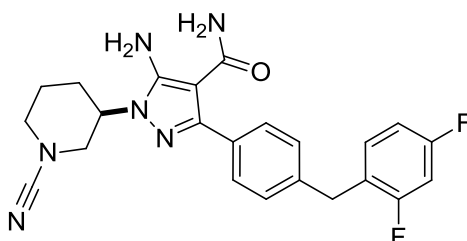


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 67), використовуючи (3-фторбензил)цинк хлорид. МС (М+Н) m/z 437. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц) δ 1,80 - 1,84 (м, 2H), 2,04 - 2,08 (м, 2H), 2,93 - 3,00 (м, 1H), 3,35 - 3,53 (м, 3H), 3,918 (с, 2H), 3,98 - 4,05 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 6,72 - 6,76 (м, 2H), 7,03 - 7,09 (м, 1H), 7,22 (д, 2H), 7,37 (д, 2H).

Приклад 81

PF-06256359

(R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(2,4-дифторбензил)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

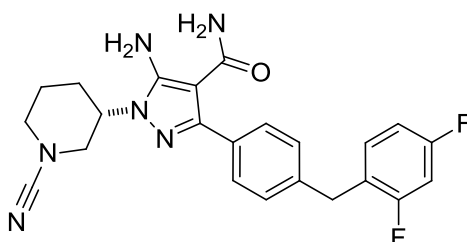


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 80) хіральньо відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ , 21 x 250 мм, 27% MeOH, 70 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 437. ^1H ЯМР (400 мГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн.ч. 7,35 - 7,44 (м, 3 H), 7,27 (д, $J=7,8$ Гц, 2 H), 7,18 - 7,25 (м, 1 H), 7,05 (тт, $J=8,5$, 1,4 Гц, 1 H), 6,46 (с, 2 H), 4,30 - 4,40 (м, 1 H), 3,99 (с, 2 H), 3,49 (дд, $J=12,4$, 4,3 Гц, 1 H), 3,26 - 3,38 (м, 4 H), 3,04 (тд, $J=12,4$, 2,8 Гц, 1 H), 1,77 - 1,99 (м, 3 H), 1,70 (тт, $J=12,8$, 4,0 Гц, 1 H).

Приклад 82

PF-06256360

(S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(2,4-дифторбензил)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

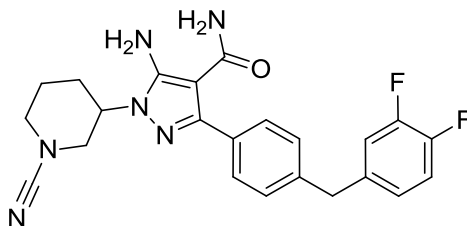


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 80) хіральньо відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ , 21 x 250 мм, 27% MeOH, 70 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 437. ^1H ЯМР (400 мГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн.ч. 7,35 - 7,44 (м, 3 H), 7,27 (д, $J=7,8$ Гц, 2 H), 7,18 - 7,25 (м, 1 H), 7,05 (тт, $J=8,5$, 1,4 Гц, 1 H), 6,46 (с, 2 H), 4,30 - 4,40 (м, 1 H), 3,99 (с, 2 H), 3,49 (дд, $J=12,4$, 4,3 Гц, 1 H), 3,26 - 3,38 (м, 4 H), 3,04 (тд, $J=12,4$, 2,8 Гц, 1 H), 1,77 - 1,99 (м, 3 H), 1,70 (тт, $J=12,8$, 4,0 Гц, 1 H).

Приклад 83

PF-05267498

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(3,4-дифторбензил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

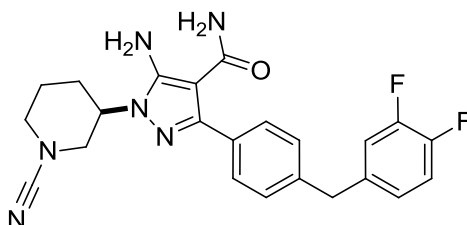


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-(4-бензилфеніл)-1-(1-
 5 ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 67), використовуючи (3,4-
 дифторбензил) цинк хлорид. МС (М+Н) m/z 437. ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 мГц) δ 7,39 (д, 2Н), 7,18 (д,
 2Н), 6,84 - 7,04 (м, 2Н), 5,67 (с, 2Н), 5,26 (с, 2Н), 4,10 - 4,11 (м, 1Н), 3,89 (с, 2Н), 3,34 - 3,54 (м,
 3Н), 2,93 - 3,00 (м, 1Н), 2,07 - 2,08 (м, 2Н), 1,71 - 1,83 (м, 2Н).

Приклад 84

PF-06259132

(R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(3,4-дифторбензил)феніл)-1H-піразол-4-
 карбоксамід

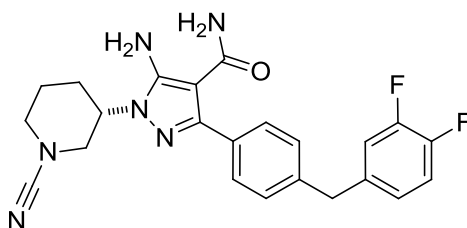


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(3,4-дифторбензил)феніл)-1H-піразол-4-
 карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 83) хіральню відокремлювали за допомогою
 надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ, 21 x 250 мм, 27% MeOH, 70
 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н)
 20 m/z 437. ¹Н ЯМР (400 мГц, DMSO-d₆) δ млн.ч. 7,29 - 7,44 (м, 6 Н), 7,11 (ддд, J=6,3, 4,2, 2,4 Гц, 1
 Н), 6,46 (с, 2 Н), 4,31 - 4,41 (м, 1 Н), 3,98 (с, 2 Н), 3,49 (дд, J=12,1, 4,3 Гц, 1 Н), 3,30 - 3,38 (с, 4 Н),
 3,05 (тд, J=12,4, 2,7 Гц, 1 Н), 1,76 - 1,98 (м, 3 Н), 1,64 - 1,76 (м, 1 Н).

Приклад 85

PF-06259133

(S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(3,4-дифторбензил)феніл)-1H-піразол-4-
 карбоксамід

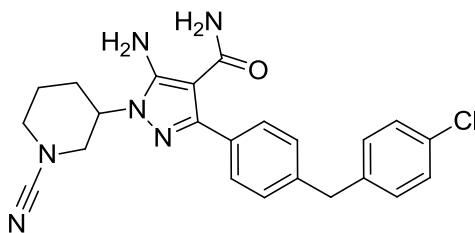


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-(3,4-дифторбензил)феніл)-1H-піразол-4-
 карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 83) хіральню відокремлювали за допомогою
 надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AD 5 μ, 21 x 250 мм, 27% MeOH, 70
 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н)
 30 m/z 437. ¹Н ЯМР (400 мГц, DMSO-d₆) δ млн.ч. 7,29 - 7,44 (м, 6 Н), 7,11 (ддд, J=6,3, 4,2, 2,4 Гц, 1
 35 Н), 6,46 (с, 2 Н), 4,31 - 4,41 (м, 1 Н), 3,98 (с, 2 Н), 3,49 (дд, J=12,1, 4,3 Гц, 1 Н), 3,30 - 3,38 (с, 4 Н),
 3,05 (тд, J=12,4, 2,7 Гц, 1 Н), 1,76 - 1,98 (м, 3 Н), 1,64 - 1,76 (м, 1 Н).

Приклад 86

PF-05244274 (Route 2A)

5-аміно-3-[4-(4-хлорбензил)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання бензильового естеру 3-[5-ацетиламіно-4-ціано-3-(4-йодфеніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти. До перемішаної суспензії бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-йодфеніл)-1H-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату (100 г, 189,8 ммоль) (Прикладі 43, Стадія 4) в дихлорметані (1,6 л) по краплям додавали ацетилхлорид (145 мл, 1,897 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Через 30 хв., свіжий продистильований триетиламін (49,1 мл, 354,8 ммоль) додавали по краплям при 0 °С, та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином бікарбонату натрію та водну частину відділяли. Водний шар знову екстрагували дихлорметаном (500 мл), та об'єднані органічні шари промивали водою, після чого сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (70 мг, 65 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 570. ¹Н ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ 10,56 (с, 1 Н), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 2 Н), 7,63 (д, J = 8,0 Гц, 2 Н), 7,33 (ш, 5 Н), 5,05 (с, 2 Н), 4,29 (ш, 1 Н), 4,08 (м, 1 Н), 3,88 (м, 1 Н), 3,0 (м, 1 Н), 2,13 (с, 3 Н), 1,99 (м, 3 Н), 1,54-1,51 (м, 1 Н).

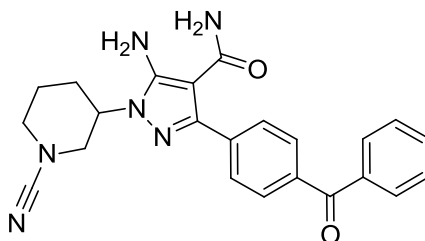
Стадія 2: отримання бензил 3-[5-ацетамідо-3-[4-(4-хлорбензил)феніл]-4-ціано-1H-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату. До розчину бензил 3-[5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-йодфеніл)-1H-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату (0,41 г, 0,73 ммоль), ацетату паладію (12 мг, 0,053 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніла (18 мг, 0,043 ммоль) і хлориду літію (80 мг, 1,89 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) при 0 °С додавали розчин 4-хлорбензил хлориду цинку в тетрагідрофурані (3,4 мл, 1,7 ммоль). Реакцію перемішували впродовж 16 годин. Додавали другу аліквоту розчину 4-хлорбензил хлориду цинку (3 мл) і реакційну суміш потім перемішували впродовж додаткових 27 годин, після чого гасили насиченим водним розчином хлориду амонію, і екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок потім очищали хроматографією на силікагелевій колонці (60% етилацетат / гептан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла. МС (М+Н) m/z 568.

Стадія 3: отримання 5-аміно-3-[4-(4-хлорбензил)феніл]-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбоксаміду. Готували згідно процедури, описаній для амідів 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (Приклад 1, Стадія 11) з бензил 3-[5-ацетамідо-3-[4-(4-хлорбензил)феніл]-4-ціано-1H-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату з отриманням вказаної в заголовку сполуки, яку брали на наступну стадію без очистки. МС (М+Н) m/z 410.

Стадія 4: отримання 5-аміно-3-[4-(4-хлорбензил)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Готували згідно процедури, описаній для карбоксамідів 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразола (Прикладі 1, Стадія 12) з 5-аміно-3-[4-(4-хлорбензил)феніл]-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбоксамідом з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 435. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 2Н), 7,34 (д, J = 8,3 Гц, 2Н), 7,30-7,25 (м, 4Н), 6,43 (с, 2Н), 4,38-4,31 (м, 1Н), 3,97 (с, 2Н), 3,52-3,45 (м, 1Н), 3,37-3,29 (м, 2Н), 3,07-3,00 (м, 1Н), 1,99-1,91 (м, 1Н), 1,87-1,79 (м, 2Н), 1,73-1,64 (м, 1Н).

Приклад 87

Амід 5-аміно-3-(4-бензоїл-феніл)-1-(1-ціано)-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти



Стадія 1: отримання 4-бензоїлбензоїлхлориду. Оксалілхлорид (1,3 мл, 15 ммоль) додавали по краплях до розчину 4-бензоїлбензойної кислоти (2,2 г, 10 ммоль) в тетрагідрофурані, з

декількома краплями N,N-диметилформаміду впродовж 15 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години і потім концентрували при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,4 г).

Стадія 2: отримання 2-((4-бензоїлфеніл)(метокси)метил)ен)малононітрилу. До суспензії гідриду натрію (640 мг, 16 ммоль) в сухому тетрагідрофурани (10 мл) при 0 °C додавали розчин малононітрилу (528 мг, 8 ммоль) в тетрагідрофурани (5 мл) по краплях впродовж 15 хв., в атмосфері азоту. Потім додавали по краплях 4-бензоїлхлорид (2,45 г, 10 ммоль) в тетрагідрофурани, після чого диметилсульфат (528 мг, 8 ммоль). Суміш потім кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили водним розчином хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (гептан/етилацетат) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (700 мг, 30%) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (M+H) m/z 289,2.

Стадія 3: отримання бензил 3-(5-аміно-3-(4-бензоїлфеніл)-4-ціано-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. Бензил 3-гідразино-піперидин-1-карбоксилат (Приклад 1, Стадія 8) (694 мг, 2,43 ммоль) і триетиламін (1,2 мл, 8,5 ммоль) додавали до розчину 2-((4-бензоїлфеніл)(метокси)метил)ен)малононітрилу (700 мг, 2,43 ммоль) в етанолі (20 мл). Суміш нагрівали до 70 °C і перемішували протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, розчин розділяли між етилацетатом та водою. Водний шар екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, та концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,1 г, 90%). МС (M+H) m/z 506,4.

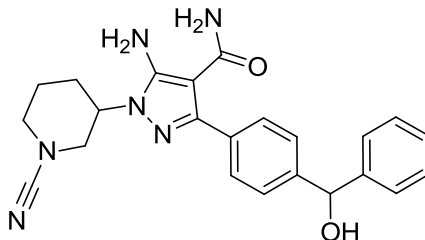
Стадія 4: отримання аміду 5-аміно-3-(4-бензоїл-феніл)-1-(1-ціано)-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти. У автоклав 25мл SS Рагг додавали бензил 3-(5-аміно-3-(4-бензоїлфеніл)-4-ціано-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилат (2 г, 4 ммоль) і етанол (3 мл). Розчин гідроксиду натрію (2,5 N, 10 ммоль, 4 мл). Автоклав герметизували і нагрівали до досягнення температури 150 °C впродовж 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розділяли між водою і етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,15g, 76%). МС (M+H) m/z 390,3.

Стадія 5: отримання аміду 5-аміно-3-(4-бензоїл-феніл)-1-(1-ціано)-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти. Ціаноген бромід (38 мг, 0,36 ммоль) і карбонат калію (62 мг, 0,45 ммоль) додавали до розчину аміду 5-аміно-3-(4-бензоїл-феніл)-1-(1-ціано)-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (117 мг, 0,3 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл). Суміш нагрівали до 50 °C і перемішували впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розділяли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (M+H) m/z 515,3. 1H ЯМР (DMSO-d6) δ 7,76 - 7,86 (м, 4H), 7,67 - 7,76 (м, 3H), 7,54 - 7,65 (м, 2H), 6,44 (с, 2H), 4,33 - 4,49 (м, 1H), 3,55 (дд, J=12,1, 3,9 Гц, 1H), 3,02 - 3,17 (м, 1H), 1,81 - 2,07 (м, 3H), 1,67 - 1,81 (м, 1H).

Приклад 88

PF-05231033

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-{4-[гідрокси(феніл)метил]феніл}-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 5-аміно-3-{4-[гідрокси(феніл)метил]феніл}-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонітрилу. Метанол (20 мл) додавали до бензил 3-(5-аміно-3-(4-бензоїлфеніл)-4-ціано-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (Приклад 87, Стадія 3) і 10% паладію на вугіллі у колбі Фішера-Портера. Додавали декілька крапель оцтової кислоти, та колбу заповнювали воднем

(газ) (43 psi). Суміш перемішували 18 годин при кімнатній температурі та потім фільтрували через Celite. Фільтрат концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

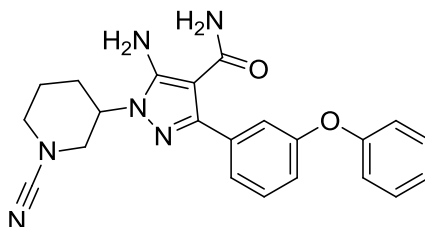
5 Стадія 2: отримання 5-аміно-3-(4-(гідрокси(феніл)метил)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно амід 5-аміно-3-(4-бензоїл-феніл)-1-(1-ціано)-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (Приклад 87, Стадія 4), використовуючи 5-аміно-3-{4-[гідрокси(феніл)метил]феніл}-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонітрил. МС (М+Н) m/z 392,3.

10 Стадія 3: отримання 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-{4-[гідрокси(феніл) метил]феніл}-1H-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно амід 5-аміно-3-(4-бензоїл-феніл)-1-(1-ціано)-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (Приклад 87, Стадія 5), використовуючи 5-аміно-3-(4-(гідрокси(феніл)метил)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід. МС (М+Н) m/z 417,3. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,36 - 7,45 (м, 6H), 7,34 - 7,49 (м, 6H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,25 - 7,34 (м, 2H), 7,17 - 7,23 (м, 1H), 7,14 - 7,24(м, 1H), 6,45 (с, 2H), 6,36 - 6,52 (м, 2H), 5,94 (д, J=4,1 Гц, 1H), 5,84 - 6,02 (м, 1H), 5,72 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,64 - 5,79 (м, 1H), 15 4,29 - 4,39 (м, 1H), 4,23 - 4,43 (м, 1H), 3,47 (дд, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,40 - 3,54 (м, 1H), 3,25 - 3,31 (м, 1H), 2,99 - 3,06 (м, 1H), 2,99 (шс, 1H), 1,88 (д, J=3,7 Гц, 1H), 1,76 -1,86 (м, 2H), 1,74 - 1,98 (м, 3H), 1,62 - 1,73 (м, 1H), 1,59 - 1,74 (м, 1 H).

Приклад 89

PF-05222270

20 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(3-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

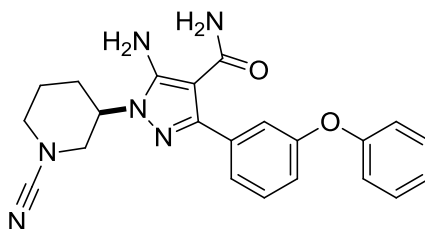


25 2-(метокси(3-феноксифеніл) метил)ен)малононітрил отримували аналогічно 4-(4-хлор-3-метилфенокси)феніл](метокси)метил)ен)малононітрилу (Приклад 40, стадія 4) з комерційно наявної 3-феноксибензойної кислоти. Вказану в заголовку сполуку потім отримували аналогічно карбоксамід 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол (Приклад 1) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (23 мг, 28%). МС (М+Н) m/z 403. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,36 - 7,46 (м, 3H), 7,26 (д, J=7,69 Гц, 1H), 7,11 - 7,17 (м, 1H), 7,01 - 7,08 (м, 4H), 6,42 (с, 2H), 4,30 - 4,38 (м, 1H), 3,47 (дд, J=11,90, 3,84 Гц, 1H), 3,27 - 3,32 (м, 1H), 3,05 (тд, J=12,5, 2,2 Гц, 1H), 1,74 - 30 - 2,00 (м, 4H), 1,62 - 1,73 (м, 1H).

Приклад 90

PF-06262769

35 5-аміно-1-[(3R)-1-ціанопіперидин-3-іл]-3-(3-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

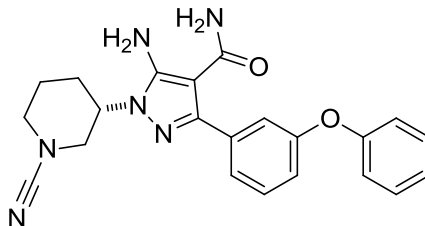


40 Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(3-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 89) хіральнo відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (ChiralPak 5 u, 21 x 250 мм, модифікатор 30% MeOH, швидкість потоку 70 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (М+Н): 403. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн.ч. 7,32 - 7,46 (м, 3H) 7,21 - 7,27 (м, 1 H), 7,12 - 7,17 (м, 2 H), 7,00 - 7,08 (м, 3 H), 5,72 (с, 2 H), 5,31 (шс., 2 H), 4,08 - 4,21 (м, 1 H), 3,39 - 3,62 (м, 3 H), 2,98 - 3,11 (м, 1 H), 2,07 - 2,18 (м, 2 H), 1,82 - 1,94 (м, 2 H).

45 Приклад 91

PF-06262770

5-аміно-1-[(3S)-1-ціанопіперидин-3-іл]-3-(3-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

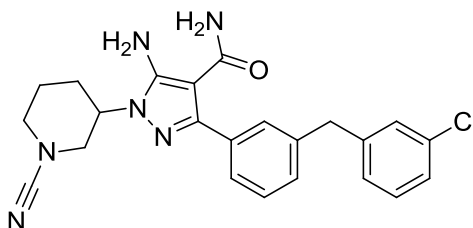


Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(3-феноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 89) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (ChiralPak 5 μ , 21 x 250 мм, модифікатор 30% MeOH, швидкість потоку 70 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 403. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн.ч. 7,31 - 7,46 (м, 3H), 7,21 - 7,28 (м, 1H), 7,12 - 7,18 (м, 2H), 7,00 - 7,09 (м, 3H), 5,72 (с, 2H), 5,31 (шс., 2H), 4,09 - 4,21 (м, 1H), 3,38 - 3,62 (м, 3H), 2,97 - 3,11 (м, 1H), 2,08 - 2,18 (м, 2H), 1,82 - 1,95 (м, 2H).

Приклад 92

PF-06268254

5-аміно-3-[3-(4-хлорбензил)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 2-((3-йодфеніл)(метокси)метиле)н) малононітрилу. Отримували аналогічно 2-[(4-феноксифеніл)-метокси-метиле)н]малононітрилу (Приклад 1, стадія 3) з 3-йодбензойної кислоти з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР δ (300 мГц, ДМСО-d6): 8,05 (т, J=18,3 Гц, 2H), 7,70 (д, J= 8,7 Гц, 1H), 7,42 (т, J=17,4 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H).

Стадія 2: отримання бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(3-йодфеніл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату. Отримували аналогічно бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-фенокси-феніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату (Приклад 1, Стадія 9) з 2-((3-йодфеніл)(метокси)метиле)малононітрилу і бензил 3-гідразино-піперидин-1-карбоксилату (Приклад 1, Стадія 8) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (80 г, 62%). МС (М+Н) m/z 528. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (т, J=3,6 Гц, 1Н), 7,75 - 7,81 (м, J=18 Гц, 2Н), 7,24 - 7,29 (м, J=15 Гц, 5Н), 6,85 (с, 1Н), 5,07 (шс, 2Н), 4,27 (т, J=27 Гц, 1Н), 3,98 (дд, J=41,7 Гц, 2Н), 2,99 (т, J=21 Гц, 1Н), 1,83 - 1,98 (м, J=45 Гц, 3Н), 1,51 (д, J=12 Гц, 1Н).

Стадія 3: отримання бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(3-йодфеніл)-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. Отримували аналогічно бензиловому естеру 3-[5-ацетиламіно-4-ціано-3-(4-йодфеніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (Приклад 86, Стадія 1), використовуючи бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(3-йодфеніл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (M+H) m/z 570. ¹H ЯМР (400 мГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (с, 1H), 7,89 (д, J=8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8 Гц, 1H), 7,74 (с, 5H), 7,17 (т, J=16 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,07 - 4,27 (дд, J=84 Гц, 3H), 3,33 (шс, 1H), 2,96 (д, J=12 Гц, 1H), 1,91 (д, 1H, J=12 Гц), 1,73 (с, 2H), 1,60 (д, J=16 Гц, 1H).

Стадія 4: отримання бензил 3-{5-ацетамідо-3-[3-(4-хлорбензил)феніл]-4-ціано-1H-піразол-1-іл}піперидин-1-карбоксилату. До розчину бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(3-йодфеніл)-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (498 мг, 0,875 ммоль), 2'-дициклогексилфосфіно-2,6-диметилоксибіфеніла (29,6 мг, 0,07 ммоль) і тріс(добензилиденацетон) дипаладію (55,8 мг, 0,061 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл), додавали 0,5M розчин 4-хлорбензилцинк хлориду в тетрагідрофурані (8,0 мл) в атмосфері азоту. Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 16 годин, після чого додавали воду (10 мл) і бажаний продукт екстрагували в дихлорметані (2 x 15 мл). Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі, потім очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (430 мг, 86%). МС (M+H) m/z 568.

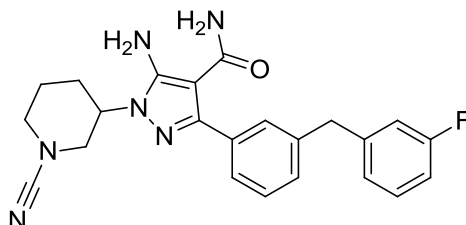
Стадія 5: отримання 5-аміно-3-[3-(4-хлорбензил)феніл]-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Розчин бензил 3-{5-ацетамідо-3-[3-(4-хлорбензил)феніл]-4-ціано-1Н-піразол-1-іл}піперидин-1-карбоксилату (430 мг, 0,74 ммоль) і гідроксиду натрію (888 мг, 22,2 ммоль) в 33% водному етанолі (6 мл) нагрівали до 165 °С. Через 50 хв. розчинники видаляли у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 410.

Стадія 6: отримання 5-аміно-3-[2-хлор-4-(4-фторфенокси) феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Розчин 5-аміно-3-[3-(4-хлорбензил) феніл]-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбоксаміду (100 мг, 0,24 ммоль), ціаноген броміду (40 мг, 0,37 ммоль) і карбонату натрію (78 мг, 0,73 ммоль) в N,N-диметилформаміді (5 мл) перемішували при зовнішній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш потім розводили етилацетатом і обробляли насиченим водним розчином хлориду амонію. Шари розділяли, і органічний шар промивали водою, насиченим водним розчином хлориду натрію, потім висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Неочищене масло очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат / гексан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (31 мг, 29%). МС (М+Н) m/z 435. ¹H ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ млн.ч.: 7,60 - 7,75 (м, 2H), 7,56 - 7,55 (м, 1H), 7,43 - 7,50 (м, 1H), 7,18 - 7,29 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,28 Гц, 2H), 5,62 - 5,74 (с, 2H), 5,20 (ш. с., 2H), 4,08 - 4,20 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,96 - 4,02 (м, 1H), 3,36 - 3,62 (м, 4H), 3,04 (тд, J=12,23, 3,89 Гц, 1H), 2,14 (дкв, J=8,91, 4,56 Гц, 1H), 1,83 - 1,94 (м, 1H).

Приклад 93

PF-06271520

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-(4-фторбензил)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

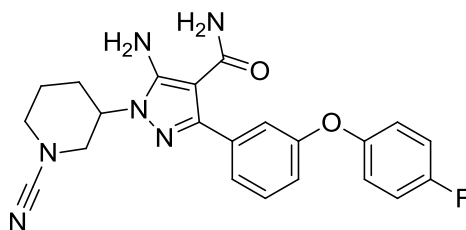


Готували згідно процедурам, описаним для 5-аміно-3-[2-хлор-4-(4-фторфенокси) феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 92), використовуючи 4-фторбензилцинк хлорид з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 418. ¹H ЯМР (400 мГц, DMSO-d₆) δ млн.ч. 7,11 - 7,39 (м, 4H), 7,11 (т, J=8,35 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,37 (т, J=10,40 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,06 (т, J=12,1 Гц, 1H), 1,69 - 1,96 (м, 5H).

Приклад 94

PF-06275454

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(3-(4-фторфенокси)феніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(3-(4-фторфенокси)феніл)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату. Карбонат цезію (81 мг, 250 мкмоль) і CUI (2,4 мг, 12,5 мкмоль) додавали до суміші 4-фторфенола (125 мкмоль) і бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(3-йодфеніл)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (Приклад 92, стадія 3) (75 мг, 125 мкмоль) в N,N-диметилацетаміді (1 мл). Додавали розчин 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-діону (1,25 М, 100 мкл) в безводному N,N-диметилацетаміді. Колбу струшували при 120 °С протягом 16 годин. Суміш фільтрували и фільтрат концентрували. Неочищений продукт очищали препаративною ТШХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 2: отримання 5-аміно-3-(3-(4-фторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. 5 N Водний розчин NaOH (2,5 мл) додавали до розчину бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(3-(4-фторфенокси)феніл)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (125 мкмоль) в ізопропанолі (1 мл). Суміш струшували при 155 °С впродовж 48 годин. Додавали воду (1 мл) і

суміш екстрагували з EtOAc (3 x 1 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію, фільтрували, і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 3: отримання 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(3-(4-фторфенокси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. 5-Аміно-3-(3-(4-фторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (125 мкмоль) і K₂CO₃ (52 мг, 375 мкмоль) додавали до 0,5 М розчину ціаноген броміду (0,5 мл). Суміш струшували при 30 °С впродовж 16 годин і потім концентрували. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 421.

Приклади 95 - 106

Сполуки в нижченаведеній таблиці отримували аналогічно 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(3-(4-фторфенокси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 94).

№ Пр.	Структура	Назва	МС (М+1)
95		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-(4-(трифторметокси)фенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06275450)	487
96		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-(3-фтор-4-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06275452)	435
97		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-(2-ізопропілфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06275457)	445
98		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-(4-метилфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06275453)	417
99		5-аміно-3-[3-(4-хлор-3-метилфенокси)-феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06275456)	451
100		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-(4-ізопропілфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід (PF-06275451)	445

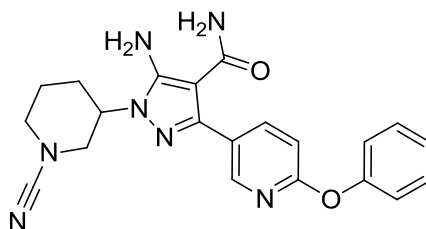
№ Пр.	Структура	Назва	МС (М+1)
101		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-(4-ізопропіл-3-метилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06275460)	459
102		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-(3,4-диметилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06275462)	431
103		5-аміно-3-[3-(3-хлор-4-метилфенокси)-феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06275459)	447
104		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-(3-ізопропіл-5-метилфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06275464)	459
105		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-(3,4-дифторфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06275461)	439
106		5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[3-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (PF-06275463)	505

Приклад 107

PF-05241356

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(6-феноксипіридин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід

5



Стадія 1: отримання 2-((6-хлорпіридин-3-іл)(метокси)метиленмалононітрилу. До суспензії гідриду натрію (454 мг, 11,4 ммоль) в тетрагідрофурани (5 мл) при 0 °С додавали малононітрил (474 мг, 7,10 ммоль), після чого розчин 6-хлорнікотинил хлориду (1,0 г, 5,7 ммоль) в тетрагідрофурани (5 мл) додавали по краплях впродовж 5 хв., і в кінці диметилсульфат (0,55 мл, 5,68 ммоль). Реакцію перемішували із зворотним холодильником впродовж 3 годин, потім при зовнішній температурі впродовж 18 годин, після чого гасили насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевого масла, яке брали на наступну стадію без очищення.

Стадія 2: отримання бензил 3-(5-аміно-3-(6-хлорпіридин-3-іл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. Отримували аналогічно бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-феноксифеніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату (Приклад 1, Стадія 9) реакцією 2-((6-хлорпіридин-3-іл)(метокси)метиленмалононітрилу та бензилового естеру 3-гідразино-піперидин-1-карбонової кислоти (Приклад 1, Стадія 8) та 2-((6-хлорпіридин-3-іл)(метокси)метиленмалононітрилу при зовнішній температурі протягом 16 годин, за виключенням обробки водою та очистки хроматографією з нормальною фазою на колонці з діоксидом кремнію з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (590 мг, 10%).

Стадія 3: отримання бензил 3-(5-аміно-4-ціано-3-(6-феноксипіридин-3-іл)-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. До розчину бензил 3-(5-аміно-3-(6-хлорпіридин-3-іл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (590 мг, 1,35 ммоль) в диметилсульфоксиді (3 мл) додавали фенол (134 мг, 1,42 ммоль) і карбонат калію (280 мг, 2,02 ммоль). Реакцію перемішували при 105 °С впродовж 72 годин, після чого її охолоджували до зовнішньої температури і розділяли між дихлорметаном і водою, фільтрували крізь фазорозділювач і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат / гептан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (260 мг, 39%).

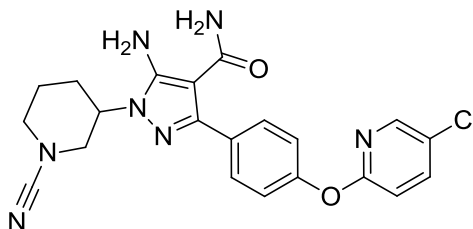
Стадія 4: отримання 5-аміно-3-(6-феноксипіридин-3-іл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Готували згідно процедури, описаній для амідів 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (Приклад 1, Стадія 11), з бензил 3-(5-аміно-4-ціано-3-(6-феноксипіридин-3-іл)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату з отриманням вказаної в заголовку сполуки (150 мг, 78%).

Стадія 5: отримання 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(6-феноксипіридин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Отримували аналогічно процедурам, описаним для карбоксамідів 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразола (Приклад 1, Стадія 12), з 5-аміно-3-(6-феноксипіридин-3-іл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамідом (67 мг, 0,18 ммоль) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (3 мг, 4%). МС (М+Н) m/z 404. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,23 (с, 1Н), 7,91 (дд, J=8,55, 2,2 Гц, 1Н), 7,42 (т, J=8,06 Гц, 2Н), 7,21 (т, J=7,57 Гц, 1Н), 7,15 (д, J=7,81 Гц, 2Н), 7,04 (д, J=8,79 Гц, 1Н), 6,37 (с, 2 Н), 4,34 - 4,40 (м, 1Н), 3,49 (дд, J=12,21, 3,42 Гц, 1Н), 3,30 - 3,38 (м, 2 Н), 3,03 - 3,10 (м, 1Н), 1,91 - 1,97 (м, 1Н), 1,83 - 1,90 (м, 1 Н), 1,81 (шс, 1Н), 1,65 - 1,74 (м, 1Н).

Приклад 108

PF-06272957

5-аміно-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)бензойної кислоти. До перемішаного розчину 4-гідроксибензойної кислоти (200 г, 1,45 моль) в N,N-диметилформаміді (3,25 л) додавали імідазол (595 г, 8,67 моль), після чого додавали трет.-бутил диметилсиліл хлорид (327 г, 2,17 моль) при 0 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш виливали на роздрібнюваний лід і екстрагували етилацетатом (2 x 2 л). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 x 1 л), після чого сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску.

Неочищений продукт очищали колоночною хроматографією в гексані з отриманням вказаної в заголовку сполуки (170 г, 47 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3): 7,96-7,98 (д, $J = 8,68$ Гц, 2 Н), 6,86-6,88 (д, $J = 8,68$ Гц, 2 Н), 0,98 (с, 9 Н), 0,23 (с, 6 Н).

Стадія 2: отримання 2-((4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)(метокси)-метилен)малононітрилу. До перемішаної суспензії гідриду натрію (60%, 22,8 г, 0,95 моль) в 600 мл тетрагідрофурану, додавали малононітрил (31,4 г, 0,47 моль, розчинений в 600 мл тетрагідрофурану) при 0°C . Отриману суспензію перемішували при 0°C протягом години. У іншу 3-горлую колбу з круглим дном завантажували 4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)бензойну кислоту (120 г, 0,47 моль розведення в 1200 мл тетрагідрофурану), після чого N-метилморфолін (52,9 мл, 0,47 моль) і ізобутил-хлорформіат (61,94 мл, 0,47 моль, розчинений в 600 мл тетрагідрофурану) при -30°C . Отриману білу суспензію перемішували при -30°C протягом години. Цю суспензію хлорангідриду поволі додавали (за допомогою канюлі) при 0°C до перемішаної суспензії NaN. Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Диметилсульфат (135,9 мл, 1,4 моль) додавали до суспензії при кімнатній температурі, і отриману реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 16 годин. Реакційну суміш виливали на роздрібнюваний лід і екстрагували етилацетатом (2 x 2 л). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 x 1 л) після чого сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки (76 г, 61 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (M+H) m/z 315,6. ^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3): 7,43 (д, $J = 8,68$ Гц, 2 Н), 6,95 (д, $J = 11,4$ Гц, 2 Н), 3,95 (с, 3 Н), 0,98 (с, 9 Н), 0,24 (с, 6 Н).

Стадія 3: отримання бензил 3-(5-аміно-3-(4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. До перемішаного розчину 2-((4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)(метокси) метилен) малононітрилу (76 г, 0,24 моль) в етанолі (760 мл) додавали бензил 3-гідразинілпіперидин-1-карбоксилат (Приклад 1, Стадія 8) (68,9 г, 0,24 моль), після чого додавали триетиламін (37 мл, 0,26 моль) при кімнатній температурі. Отриману реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 16 годин та потім концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили водою (500 мл) та екстрагували етилацетатом (2 x 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (500 мл), після чого сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували при пониженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки (102 г, 89 %) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (M+H) m/z 532. ^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3): 7,76 (д, $J = 8,48$ Гц, 2 Н), 7,31-7,38 (м, 5 Н), 6,86 (д, $J = 8,48$ Гц, 2 Н), 5,10-5,18 (м, 2 Н), 4,44 (м, 1 Н), 4,28 (м, 1 Н), 4,16 (м, 1 Н), 3,82 (м, 1 Н), 3,2 (м, 1 Н), 2,83-2,90 (т, $J = 12$ Гц, 1 Н), 2,25 (м, 1 Н), 2,09-2,12 (м, 1 Н), 1,88 (м, 1 Н), 0,97 (с, 9 Н), 0,20 (с, 6 Н).

Стадія 4: отримання бензил 3-(5-ацетамідо-3-(4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. До перемішаного розчину бензил 3-(5-аміно-3-(4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (120 г, 0,19 моль) в дихлорметані (1,2 л) додавали триетиламін (133 мл, 0,96 моль), після чого по краплях додавали ацетилхлорид (78,5 мл, 1,9 моль) при 0°C . Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хв. і потім при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш розводили холодною водою (500 мл). Отриманий водний шар екстрагували дихлорметаном (2 x 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (500 мл), після чого сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці (30% етилацетат/гексан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (100 г). МС (M+H) m/z 574. ^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3) δ 7,79 (д, $J = 8,48$ Гц, 2 Н), 7,33 (м, 5 Н), 6,88 (д, $J = 8,48$ Гц, 2 Н), 5,11 (с, 2 Н), 4,03-4,24 (м, 3 Н), 3,31-3,32 (м, 2 Н), 2,90 (т, $J = 12$ Гц, 1 Н), 2,21 (м, 5 Н), 1,88 (м, 1 Н), 0,97 (с, 9 Н), 0,20 (с, 6 Н).

Стадія 5: отримання бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. До перемішаного розчину бензил 3-(5-ацетамідо-3-(4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (165 г, 0,35 моль) у суміші метанол:вода (4:1, 2,8 л) додавали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (43,8 г, 1,04 моль) при 0°C . Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок розчиняли у воді (1 л) і нейтралізували 1N HCl (1,8 л) до pH 6,5. Обложену тверду речовину фільтрували, промивали водою (500 мл x 2), після чого гексаном і висушували у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті (1 л) і промивали водою (2 x 500 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки (104 г) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (M+H) m/z 460. ^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3): 10,48 (с, 1 Н), 9,83

(с, 1 Н), 7,67 (д, J = 8,48 Гц, 2 Н), 7,33 (м, 5 Н), 6,87 (д, J = 8,48 Гц, 2 Н), 5,06 (с, 2 Н), 4,23 (шс, 1 Н), 4,05 (м, 1 Н), 3,90 (м, 1 Н), 3,00 (т, J = 11,0 Гц, 1 Н), 2,17 (с, 3 Н), 2,0 (м, 1 Н), 1,87 (м, 1 Н), 1,51 (м, 1 Н).

Стадія 6: отримання бензил 3-(5-ацетамідо-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. До розчину бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (500 мг, 1,20 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) додавали 5-хлор-2-фторпіридин (237 мг, 1,80 ммоль) і карбонат цезію (1,95 г, 5,99 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали до 100 °С впродовж 30 хв. в мікрохвильовій печі, після чого її розводили водою і екстрагували в етилацетаті (3 x 5 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі, і очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки (300 мг, 44%). ¹Н ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ млн.ч. 8,10 - 8,18 (м, 1Н), 7,93 (д, J=8,78 Гц, 2Н), 7,66 (дд, J=8,66, 2,64 Гц, 1Н), 7,33 (с, 5Н), 7,11 - 7,20 (м, 2Н), 6,90 (д, J=8,78 Гц, 1Н), 5,12 (с, 2Н), 4,27 (д, J=11,04 Гц, 1Н), 4,08 - 4,20 (м, 2Н), 3,18 - 3,43 (м, 1Н), 2,91 (т, J=11,92 Гц, 1Н), 2,21 (с, 2Н), 1,83 - 1,95 (м, 1Н), 1,48 - 1,68 (м, 1Н).

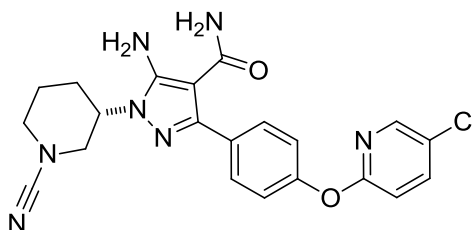
Стадія 7: отримання 5-аміно-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. До перемішаного розчину концентрованої сірчаної кислоти (6 мл) при 0 °С, порціями додавали бензил 3-(5-ацетамідо-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-4-ціано-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,53 ммоль) впродовж 10 хв. Реакційну суміш потім перемішували при 30 °С впродовж 16 годин, після чого її знову охолоджували до 0 °С. Концентрований гідроксид амонію акуратно додавали для нейтралізації кислоти до pH = 7, забезпечуючи температуру, що не перевищує 5 °С. Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 5 мл), і об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (400 мГц, DMSO-d₆) δ млн.ч.: 8,19 - 8,27 (м, 1Н), 7,91 - 8,02 (м, 1Н), 7,48 - 7,56 (м, 2Н), 7,19 - 7,22 (м, 2Н), 7,16 (с, 1Н), 6,32 (с, 2Н), 4,03 - 4,16 (м, 1Н), 3,31 (ш. с., 1Н), 3,01 (дд, J=11,8, 3,5 Гц, 1Н), 2,87 (д, J=12,3 Гц, 1Н), 2,79 (дд, J=11,5, 10,3 Гц, 1Н), 2,38 - 2,48 (м, 1Н), 1,81 - 1,96 (м, 2Н), 1,71 (д, J=13,1 Гц, 1Н), 1,42 - 1,57 (м, 1Н).

Стадія 8: отримання 5-аміно-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. До розчину 5-аміно-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (217 мг, 0,53 ммоль) у N,N-диметилформаміді додавали карбонат цезію (516 мг, 1,59 ммоль) і ціаноген бромід (281 мг, 2,65 ммоль). Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 6 годин, після чого додавали воду, і екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат / гексан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹Н ЯМР (500 мГц, DMSO-d₆) δ млн.ч.: 8,21 (д, J=2,29 Гц, 1Н), 7,96 (дд, J=8,71, 2,75 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,71 Гц, 2Н), 7,21 (д, J=8,71 Гц, 2Н), 7,13 (д, J=8,71 Гц, 1Н), 6,44 (ш. с., 2Н), 4,26 - 4,42 (м, 1Н), 3,43 - 3,52 (м, 1Н), 3,25 - 3,39 (м, 2Н), 2,96 - 3,11 (м, 1Н), 1,78 - 2,00 (м, 3Н), 1,62 - 1,77 (м, 1Н).

Приклад 109

PF-06284315

(S)-5-аміно-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід



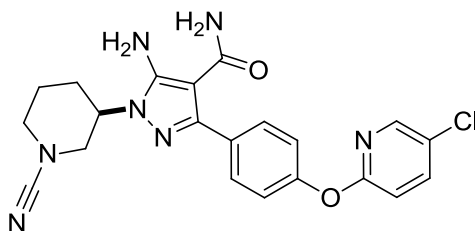
45

Рац-5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 108) хіральньо відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak OD-H 30 x 250 мм, 55% метанол, 1% ізопропіламін, 80 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. ¹Н ЯМР (500 мГц, DMSO-d₆) δ млн.ч.: 8,21 (д, J=2,29 Гц, 1Н), 7,96 (дд, J=8,71, 2,75 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,71 Гц, 2Н), 7,21 (д, J=8,71 Гц, 2Н), 7,13 (д, J=8,71 Гц, 1Н), 6,44 (ш. с., 2Н), 4,26 - 4,42 (м, 1Н), 3,43 - 3,52 (м, 1Н), 3,25 - 3,39 (м, 2Н), 2,96 - 3,11 (м, 1Н), 1,78 - 2,00 (м, 3Н), 1,62 - 1,77 (м, 1Н).

Приклад 110

PF-06284384

(R)-5-аміно-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



5

Рац-5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 108) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak OD-H 30 x 250 мм, 55% метанол, 1% ізопропіламін, 80 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч.: 8,21 (д, J=2,29 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,71, 2,75 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,71 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,71 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,71 Гц, 1H), 6,44 (ш. с., 2H), 4,26 - 4,42 (м, 1H), 3,43 - 3,52 (м, 1H), 3,25 - 3,39 (м, 2H), 2,96 - 3,11 (м, 1H), 1,78 - 2,00 (м, 3H), 1,62 - 1,77 (м, 1H).

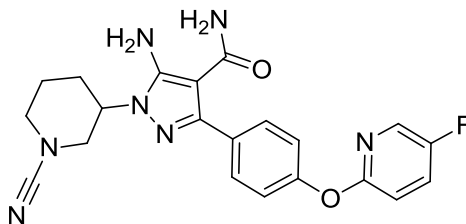
10

15

Приклад 111

PF-06272959

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-{4-[(5-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1H-піразол-4-карбоксамід



20

Отримували аналогічно 5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Прикладі 108), використовуючи 2,5-дифторпіридин. ¹H ЯМР (500 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч.: 8,16 (д, J=3,21 Гц, 1H), 7,82 (тд, J=8,48, 3,21 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,71 Гц, 2H), 7,10 - 7,21 (м, 3H), 6,44 (с, 1H), 4,28 - 4,44 (м, 1H), 3,49 (дд, J=11,91, 4,12 Гц, 1H), 3,28 - 3,41 (м, 2H), 3,05 (тд, J=12,49, 2,52 Гц, 1H), 1,80 - 2,03 (м, 3H), 1,61 - 1,77 (м, 1H).

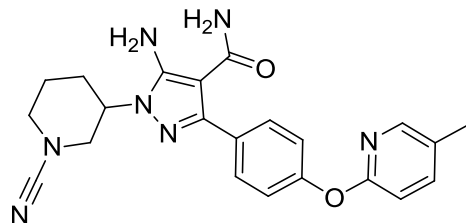
25

Приклад 112

PF-06272961

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-{4-[(5-метилпіридин-2-іл)окси]феніл}-1H-піразол-4-карбоксамід

30



Отримували аналогічно 5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 108), використовуючи 4-метил-2-фторпіридин. ¹H ЯМР (500 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч.: 8,00 (с, 1H), 7,65 - 7,77 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,25 Гц, 2H), 7,14 (д, J=8,71 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,25 Гц, 1H), 6,45 (с, 2H), 4,30 - 4,42 (м, 1H), 3,48 (д, J=4,12 Гц, 1H), 3,29 - 3,39 (м, 2H), 3,06 (тд, J=12,49, 2,52 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,78 - 2,01 (м, 3H), 1,64 - 1,77 (м, 1H).

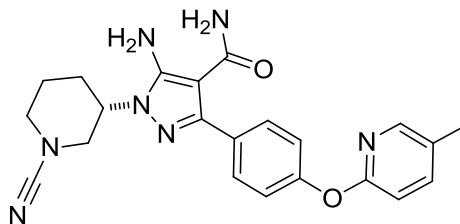
35

40

Приклад 113

PF-06284389

(S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-((5-метилпіридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



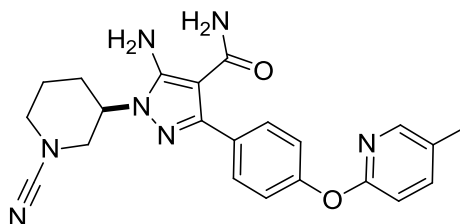
5

Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-((5-метилпіридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 112) хіральньо відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak OD-H 46 x 250 мм, 45% метанол, 1% ізопропіламін, 4 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,00 (с, 1 H), 7,65 - 7,77 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,25 Гц, 2H), 7,14 (д, J=8,71 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,25 Гц, 1H), 6,45 (с, 2H), 4,30 - 4,42 (м, 1H), 3,48 (д, J=4,12 Гц, 1H), 3,29 - 3,39 (м, 2H), 3,06 (тд, J=12,49, 2,52 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,78 - 2,01 (м, 3H), 1,64 - 1,77 (м, 1H).

Приклад 114

PF-06284390

(R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-((5-метилпіридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



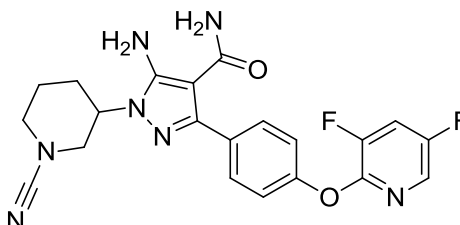
20

Рац-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-((5-метилпіридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 112) хіральньо відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak OD-H 46 x 250 мм, 45% метанол, 1% ізопропіламін, 4 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (500 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,00 (с, 1 H), 7,65 - 7,77 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,25 Гц, 2H), 7,14 (д, J=8,71 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,25 Гц, 1H), 6,45 (с, 2H), 4,30 - 4,42 (м, 1H), 3,48 (д, J=4,12 Гц, 1H), 3,29 - 3,39 (м, 2H), 3,06 (тд, J=12,49, 2,52 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,78 - 2,01 (м, 3H), 1,64 - 1,77 (м, 1H).

Приклад 115

PF-06272962

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-((3,5-дифторпіридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



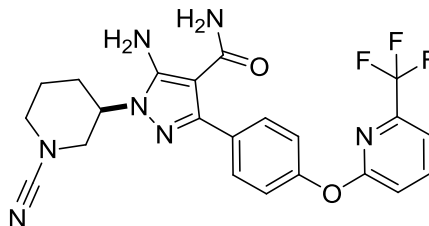
35

Отримували аналогічно 5-аміно-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 108), використовуючи 2,3,5-трифторпіридин. ¹H ЯМР (500 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,15 (ддд, J=10,3, 8,0, 2,7 Гц, 1 H), 8,09 (д, J=2,7 Гц, 1 H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,45 (с, 2 H), 4,34 - 4,42 (м, 1 H), 3,51 (дд, J=12,4, 4,1 Гц, 1 H), 3,31 - 3,39 (м, 2 H), 3,07 (тд, J=12,5, 2,5 Гц, 1 H), 1,81 - 2,00 (м, 3 H), 1,67 - 1,76 (м, 1 H).

Приклад 116

PF-06414766

(R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



5

Стадія 1: отримання (R)-бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату. (Рац)-бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилат (отриманий як описано в Прикладі 108 **Ошибки!** **Источники ссылки не найден.**) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AS-H 50 x 250 мм, 25% метанол, 250 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (M+H) m/z 460. ¹H ЯМР (400 мГц, CDCl₃): 10,48 (с, 1 H), 9,83 (с, 1 H), 7,67 (д, J = 8,48 Гц, 2 H), 7,33 (м, 5 H), 6,87 (д, J = 8,48 Гц, 2 H), 5,06 (с, 2 H), 4,23 (шс, 1 H), 4,05 (м, 1 H), 3,90 (м, 1 H), 3,00 (т, J = 11,0 Гц, 1 H), 2,17 (с, 3 H), 2,0 (м, 1 H), 1,87 (м, 1 H), 1,51 (м, 1 H).

10

15

Стадія 2: отримання (R)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил) піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Отримували аналогічно 5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (Приклад 108), використовуючи (R)-бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат та 2-хлор-6-(трифторметил)піридин. МС (M+H) m/z 472. ¹H ЯМР (500 мГц, DMSO-d₆) δ млн.ч. 8,09 (т, J=7,90 Гц, 1 H), 7,61 (д, J=7,33 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=8,48 Гц, 2 H), 7,32 (д, J=8,25 Гц, 1 H), 7,23 (д, J=8,48 Гц, 2 H), 6,41 (с, 2 H), 4,30 - 4,39 (м, 1 H), 3,46 (дд, J=12,03, 3,78 Гц, 1 H), 3,28 - 3,37 (м, 2 H), 3,03 (тд, J=12,50, 2,50 Гц, 1 H), 1,60 - 1,98 (м, 4 H).

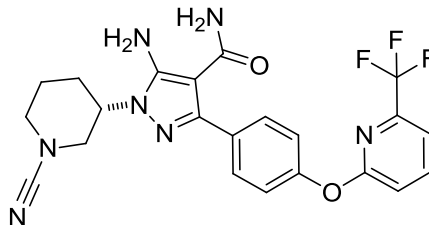
20

Приклад 117

25

PF-06451946

(S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



30

Стадія 1: отримання (S) -бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату. (Рац)-бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилат (отриманий як описано в Прикладі 108) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка ChiralPak AS-H 50 x 250 мм, 25% метанол, 250 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (M+H) m/z 460. ¹H ЯМР (400 мГц, CDCl₃): 10,48 (с, 1 H), 9,83 (с, 1 H), 7,67 (д, J = 8,48 Гц, 2 H), 7,33 (м, 5 H), 6,87 (д, J = 8,48 Гц, 2 H), 5,06 (с, 2 H), 4,23 (шс, 1 H), 4,05 (м, 1 H), 3,90 (м, 1 H), 3,00 (т, J = 11,0 Гц, 1 H), 2,17 (с, 3 H), 2,0 (м, 1 H), 1,87 (м, 1 H), 1,51 (м, 1 H).

35

Стадія 2: отримання (S)-5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил) піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Отримували аналогічно 5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 108), використовуючи (S)-бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат та 2-хлор-6-(трифторметил)піридин. МС (M+H) m/z 472. ¹H ЯМР (500 мГц, DMSO-d₆) δ млн.ч. 8,09 (т, J=7,90 Гц, 1 H), 7,61 (д, J=7,33 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=8,48 Гц, 2 H), 7,32 (д, J=8,25 Гц, 1 H), 7,23 (д, J=8,48 Гц, 2 H), 6,41 (с, 2 H), 4,30 - 4,39 (м, 1 H), 3,46 (дд, J=12,03, 3,78 Гц, 1 H), 3,28 - 3,37 (м, 2 H), 3,03 (тд, J=12,50, 2,50 Гц, 1 H), 1,60 - 1,98 (м, 4 H).

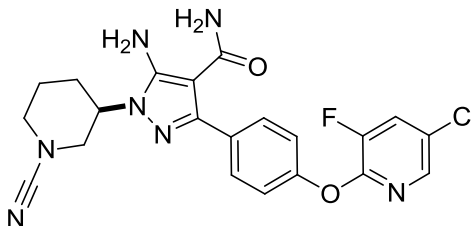
40

45

Приклад 118

PF-06420664

(R)-5-аміно-3-(4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(1-ціанопіридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



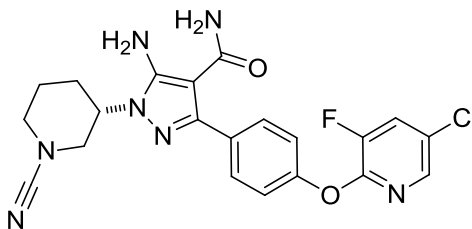
5

Отримували аналогічно (R)-5-аміно-1-(1-ціанопіридин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 116), використовуючи 5-хлор-2,3-дифторпіридин. МС (М+Н) m/z 456. ¹Н ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,24 (дд, J=9,76, 1,76 Гц, 1 Н), 8,08 (д, J=1,76 Гц, 1 Н), 7,54 (д, J=8,39 Гц, 2 Н), 7,27 (д, J=8,39 Гц, 2 Н), 6,44 (с, 2 Н), 4,32 - 4,44 (м, 1 Н), 3,50 (дд, J=11,81, 3,41 Гц, 1 Н), 3,34 - 3,39 (м, 2 Н), 3,07 (т, J=11,51 Гц, 1 Н), 1,67 - 2,02 (м, 4 Н).

Приклад 119

PF-06452012

(S)-5-аміно-3-(4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(1-ціанопіридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

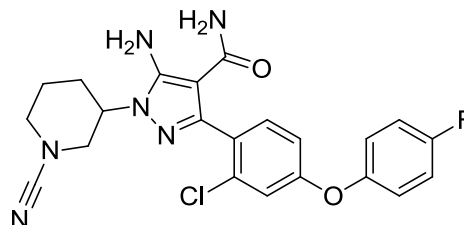


Отримували аналогічно (S)-5-аміно-1-(1-ціанопіридин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 117), використовуючи 5-хлор-2,3-дифторпіридин. МС (М+Н) m/z 456. ¹Н ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,24 (дд, J=9,76, 1,76 Гц, 1 Н), 8,08 (д, J=1,76 Гц, 1 Н), 7,54 (д, J=8,39 Гц, 2 Н), 7,27 (д, J=8,39 Гц, 2 Н), 6,44 (с, 2 Н), 4,32 - 4,44 (м, 1 Н), 3,50 (дд, J=11,81, 3,41 Гц, 1 Н), 3,34 - 3,39 (м, 2 Н), 3,07 (т, J=11,51 Гц, 1 Н), 1,67 - 2,02 (м, 4 Н).

Приклад 120

PF-06253046

5-аміно-3-[2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 1-бром-2-хлор-4-(4-фторфенокси)бензолу. До суміші 4-бром-3-хлорфенола (1,2 г, 5,8 ммоль), ацетату міді (II) (1,79 г, 9,83 ммоль), триетиламіну (4,82 мл, 34,7 ммоль) і 1,5 г активованих 4Å молекулярних сит в безводному дихлорметані (80 мл) при 0° С частинами додавали (4-фторфеніл)боронову кислоту (2,43 г, 17,4 ммоль, 3,0 екв.) впродовж 30 хв. Реакційну суміш нагрівали до зовнішньої температури впродовж 16 годин, після чого її фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідно-жовтого масла (0,60 г, 35%). МС (М+Н) m/z 302.

Стадія 2: отримання 2-[2-хлор-4-(4-фторфенокси) феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана. Суміш 1-бром-2-хлор-4-(4-фторфенокси)бензолу (600 мг, 1,99 ммоль), біс(пінаколато)диборона (664 мг, 2,59 ммоль), ацетату калію (684 мг, 6,96) та дихлориду 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)-фероцен)паладію (107 мг, 0,139 ммоль) у безводному 1,4 діоксані (30 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері азоту впродовж 16 годин, після чого її охолоджували до зовнішньої температури і фільтрували. Фільтрат потім концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,18 г, 26%). МС (М+Н) m/z 349. 1Н ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ млн.ч.: 7,67 (д, J=8,34 Гц, 1Н) 6,96 - 7,10 (м, 4Н) 6,92 (д, J=2,53 Гц, 1Н) 6,81 (дд, J=8,34, 2,27 Гц, 1Н) 1,36 (с, 12Н).

Стадія 3: отримання етил 5-ацетамідо-1Н-піразол-4-карбоксилату. Суміш етил 5-аміно-1Н-піразол-4-карбоксилату (100 г, 0,65 моль) і ацетилхлориду (441,2 г, 5,62 моль) при 0 °С кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 годин. Реакцію концентрували у вакуумі, щоб прибрати надлишок ацетилхлориду. Додавали воду (1,0 л), і суміш перемішували впродовж 16 годин, після чого її фільтрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини (120 г, 94%). МС (М+Н) m/z 198. 1Н ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ млн.ч.: 9,57(1Н, с), 7,75 (1Н, с), 4,33-4,28 (2Н, кв, J = 7,08), 2,27 (3Н, с), 1,37-1,34 (3Н, с).

Стадія 4: отримання етил 5-ацетамідо-3-бром-1Н-піразол-4-карбоксилату. До розчину етил 5-ацетамідо-1Н-піразол-4-карбоксилату (120 г, 0,61 моль) в етанолі (2,5 л) додавали 4,0 л водного ацетату натрію (484 г, 5,91 моль), після чого по краплях додавали бром (565 г, 3,53 моль). Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 3 годин, після чого її оцінювали за допомогою ТШХ. Реакцію виливали у воду (6,8 л), і бажаний продукт екстрагували в етилацетаті (3 x 5,0 л). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним тіосульфатом натрію (2 x 1,5 л), висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Отриману неочищену тверду речовину промивали гексаном (500 мл) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини (105 г, 62,5 %). МС (М+Н) m/z 278. 1Н ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ млн.ч.: 11,8 (с, 1Н), 9,75 (с, 1Н), 4,38-4,32 (кв, J = 7,04, 2Н), 2,27 (с, 3Н), 1,42-1,38 (т, J = 7,04, 3Н).

Стадія 5: отримання трет.-бутил 3-[5-ацетамідо-3-бром-4-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату. До розчину етил 5-ацетамідо-3-бром-1Н-піразол-4-карбоксилату (500 мг, 1,81 ммоль), трифенілфосфіну (582 мг, 2,17 ммоль) і трет.-бутил 3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (547 мг, 2,72 ммоль, 1,5 екв.) в діетиловому ефірі (5 мл) додавали діізопропіл діазен-1,2-дикарбоксилат (476 мг, 2,17 ммоль). Реакцію потім нагрівали до 80 °С впродовж 4 годин, після чого охолоджували до зовнішньої температури і обробляли насиченим водним розчином хлориду амонію. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сольовим розчином, потім висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Отримане неочищене масло очищали ВЕРХ із зворотною фазою, з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,12 г, 15%). МС (М+Н) m/z 459.

Стадія 6: отримання трет.-бутил 3-[5-ацетамідо-3-[2-хлор-4-(4-фторфенокси) феніл]-4-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату. Розчин трет.-бутил 3-[5-ацетамідо-3-бром-4-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (130 мг, 2,48 ммоль), 2-[2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану (98,7 мг, 0,283 ммоль), карбонату натрію (60 мг, 0,566 ммоль) і дихлориду (1,1'-біс-(дифенілфосфіно)-фероцен)паладію (15,4 мг, 0,02 ммоль) в суміші N,N-диметилформамід (8 мл) / вода (2 мл) / діоксан (16 мл) нагрівали до 80 °С протягом години в мікрохвильовій печі, після чого виливали в етилацетат і обробляли насиченим водним розчином хлориду амонію. Органічний шар відокремлювали і промивали водою і сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Отримане неочищене масло очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,16 г, 53%). МС (М+Н) m/z 601.

Стадія 7: отримання 5-ацетамідо-1-(1-(трет.-бутоксикарбоніл)піперидин-3-іл)-3-(2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти. Розчин трет.-бутил 3-[5-ацетамідо-3-[2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл]-4-(етоксикарбоніл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (110 мг, 0,18 ммоль) і гідроксиду літію (268 мг, 11,0 ммоль) в 50% метанольному тетрагідрофурані (8 мл) перемішували при 95 °С впродовж 16 годин, після чого концентрували у вакуумі до об'єму 0,1 мл. Додавали воду (3 мл) і суміш охолоджували до 0 °С і підкисляли до рН = 3 1Н соляною кислотою. Отриманий білий осад збирали вакуумною фільтрацією з отриманням вказаної в заголовку сполуки (97 мг, >99%). МС (М+Н) m/z 531.

Стадія 8: отримання трет.-бутил 3-[5-аміно-4-карбамоил-3-[2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл]-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату. До розчину 5-ацетамідо-1-(1-(трет.-

бутоксикарбоніл)піперидин-3-іл)-3-(2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,18 ммоль), 1-гідроксилбензотриазолу (38,5 мг, 0,282 ммоль), гідрохлориду 3-(диметиламіно)пропіл карбодііміду (54,6 мг, 0,282 ммоль), N,N-диметилформаміду (5 мл) додавали 0,5N розчин аміаку в 1,4-диоксані (3,76 мл, 1,88 ммоль). Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 16 годин, після чого концентрували у вакуумі. Додавали воду (10 мл), і отриманий білий осад збирали вакуумною фільтрацією з отриманням вказаної в заголовку сполуки (100 мг, >99%). МС (М+Н) m/z 530.

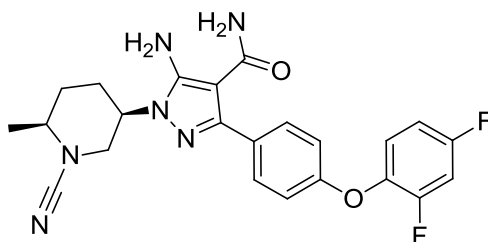
Стадія 9: отримання 5-аміно-3-[2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. До розчину трет.-бутил 3-(5-аміно-4-карбамоіл-3-[2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл]-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметані (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 2 годин, після чого концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (78 мг, >99%). МС (М+Н) m/z 430.

Стадія 10: отримання 5-аміно-3-[2-хлор-4-(4-фторфенокси)феніл]-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Отримували аналогічно процедурі, описаній для карбоксаміду 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразола (Приклад 1, Стадія 12) при зовнішній температурі та очищали ВЕРХ зі зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (64 мг, 57%). МС (М+Н) m/z 455. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн.ч. 7,36 (д, J=8,59 Гц, 1H), 6,99 - 7,14 (м, 5H), 6,94 (дд, J=8,46, 2,40 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,11-4,12 (м, 1H), 3,58 (д, J=4,55 Гц, 1H), 3,39 - 3,54 (м, 2H), 3,04-3,05 (м, 1H), 2,06 - 2,21 (м, 2H), 1,92-1,93 (м, 2H).

Приклад 121

PF-06281095 (Route 1G)

5-аміно-1-[(3R*,6S*)-1-ціано-6-метилпіперидин-3-іл]-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 6-метилпіперидин-3-ола. До розчину 6-метилпіперидин-3-ола (8,54 г, 77 ммоль) в оцтовій кислоті (100 мл) додавали оксид платини (1,68 г, 7,4 ммоль). Суміш поміщали в апарат Parr в атмосфері водню (50 psi) і струшували впродовж 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 2: отримання бензил 5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату. До розчину 6-метилпіперидин-3-ола (9,0 г, 78,1 ммоль) в дихлорметані (100 мл) додавали по краплях триетиламін (101 мл, 703 ммоль), після чого бензил хлорформіат (14 мл, 93,8 ммоль). Реакцію перемішували впродовж 16 годин, після чого концентрували у вакуумі, і отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (8,1 г 42%).

Стадія 3: отримання бензил 2-метил-5-оксопіперидин-1-карбоксилату. До розчину бензил 5-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату (0,986 г, 3,96 ммоль) в дихлорметані (10 мл) при 0 °C додавали реагент Деса-Мартіна (3,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 30 хв., потім нагрівали до зовнішньої температури і перемішували впродовж додаткових 3 годин. Реакційну суміш потім акуратно гасили насиченим водним тіосульфатом натрію, і розводили водою і дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали і промивали сольовим розчином, водою, потім висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки, яке брали на наступну стадію без очищення.

Стадія 4: отримання бензил 5-[(трет.-бутоксикарбоніл)гідразоно]-2-метилпіперидин-1-карбоксилату. До розчину бензил 2-метил-5-оксопіперидин-1-карбоксилату (2,00 г, 8,09 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали трет.-бутил гідразинкарбоксилат (1,25 г, 9,71 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2,5 годин, після чого охолоджували до зовнішньої температури і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 418.

Стадія 5: отримання бензил 5-[2-(трет.-бутоксикарбоніл) гідразино]-2-метилпіперидин-1-карбоксилату. До розчину бензил 5-[(трет.-бутоксикарбоніл)гідразоно]-2-метилпіперидин-1-карбоксилату (1,53 г, 4,23 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (0,27 г, 4,23 ммоль), по краплях додавали розчин моногідрату пара-толуолсульфонової кислоти (0,80 г, 4,23 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл). Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 16 годин, після чого концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, 1N гідроксидом натрію, сольовим розчином і водою, потім висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 6: отримання бензил 5-гідразино-2-метилпіперидин-1-карбоксилату. До розчину бензил 5-[2-(трет.-бутоксикарбоніл) гідразино]-2-метилпіперидин-1-карбоксилату (1,78 г, 4,9 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали по краплях трифтороцтову кислоту (5 мл). Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 5 годин, після чого концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Стадія 7: отримання (2S*,5R*) -бензил 5-(5-аміно-4-ціано-3-(4-(2,4-дифторфенокси) феніл)-1H-піразол-1-іл)-2-метилпіперидин-1-карбоксилату. До розчину бензил 5-гідразино-2-метилпіперидин-1-карбоксилату (1,71 г, 6,5 ммоль) в безводному етанолі (30 мл) додавали 2-((4-(2,4-дифторфенокси)феніл)(метокси)-метил)ен малонітрил (Приклад 25, Стадія 4) (2,03 г, 6,5 ммоль) и триетиламін (4,66 мл, 32,4 ммоль). Розчин перемішували при зовнішній температурі протягом 16 годин. Розчинник видаляли в вакуумі и неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,12 г, 60%) у вигляді білого продукту. МС (М+Н) m/z 544. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мн.ч. 7,83 - 7,89 (м, 2 Н), 7,30 - 7,41 (м, 5 Н), 7,09 (тд, J=9,0, 5,4 Гц, 1 Н), 6,93 - 7,01 (м, 3 Н), 6,83 - 6,91 (м, 1 Н), 5,11 - 5,20 (м, 2 Н), 4,50 - 4,61 (м, 1 Н), 4,39 (ш. с., 2 Н), 4,13 - 4,25 (м, 1 Н), 3,82 (ш. с., 1 Н), 3,35 (т, J=11,7 Гц, 1 Н), 2,36 - 2,49 (м, 1 Н), 1,70 - 1,95 (м, 4 Н), 1,29 (д, J=7,1 Гц, 3 Н)

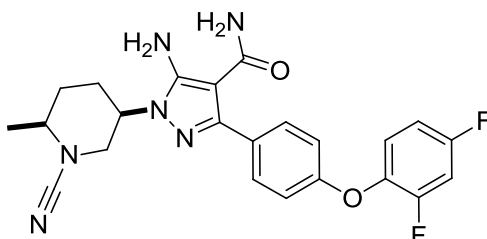
Стадія 8: отримання 5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-((3S*,6R*)-6-метилпіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. До перемішаного розчину концентрували сірчаної кислоти (3 мл) при 0 °С порціями додавали (2S*,5R*)-бензил 5-(5-аміно-4-ціано-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1H-піразол-1-іл)-2-метилпіперидин-1-карбоксилат (450 мг, 0,77 ммоль) впродовж 10 хв. Реакційну суміш потім перемішували при 30 °С впродовж 16 годин, після чого охолоджували до 0 °С. концентрований гідроксид амонію акуратно додавали до рН = 7, забезпечуючи температуру 5 °С, що не перевищує. Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 10 мл), і об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 9: отримання 5-аміно-1-[(3R*,6S*)-1-ціано-6-метилпіперидин-3-іл]-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду. До розчину 5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-((3S*,6R*)-6-метилпіперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (398 мг, 0,93 ммоль) у N,N-диметилформаміді (8 мл) додавали карбонат цезію (911 мг, 2,77 ммоль) і ціаноген бромід (586 мг, 5,54 ммоль). Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 6 годин, після чого додавали воду, і бажаний продукт екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищали хроматографією з нормальною фазою на колонці з діоксидом кремнію (етилацетат / гексан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 453. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн.ч.: 1,25 (д, J=6,9 Гц, 8 Н), 1,77 - 1,87 (м, 7 Н), 2,04 - 2,14 (м, 2 Н), 2,51 (с, 1 Н), 3,36 (д, J=4,6 Гц, 2 Н), 3,39 (д, J=4,6 Гц, 2 Н), 3,47 - 3,57 (м, 5 Н), 4,35 (ддд, J=8,4, 4,4, 4,2 Гц, 2 Н), 6,43 (с, 5 Н), 7,03 (д, J=8,71 Гц, 5 Н), 7,11 - 7,21 (м, 2 Н), 7,36 (тд, J=9,2, 5,5 Гц, 2 Н), 7,46 - 7,56 (м, 3 Н), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 5 Н).

Приклад 122

PF-06287339

5-аміно-1-[(3R,6S)-1-ціано-6-метилпіперидин-3-іл]-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід



Рац-5-аміно-1-[(3R*,6S*)-1-ціано-6-метилпіперидин-3-іл]-3-[4-(2,4-дифторфенокси) феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 121) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка RegisPack 30 x 250 мм, 23% EtOH, 80

5

мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н)

m/z 453. ¹Н ЯМР (500 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч.: 1,25 (д, J=6,9 Гц, 8 Н), 1,77 - 1,87 (м, 7 Н), 2,04 -

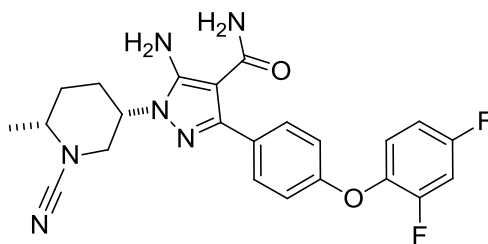
2,14 (м, 2 Н), 2,51 (с, 1 Н), 3,36 (д, J=4,6 Гц, 2 Н), 3,39 (д, J=4,6 Гц, 2 Н), 3,47 - 3,57 (м, 5 Н), 4,35 (ддд, J=8,4, 4,4, 4,2 Гц, 2 Н), 6,43 (с, 5 Н), 7,03 (д, J=8,7 Гц, 5 Н), 7,11 - 7,21 (м, 2 Н), 7,36 (тд, J=9,2, 5,5 Гц, 2 Н), 7,46 - 7,56 (м, 3 Н), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 5 Н).

10

Приклад 123

PF-06287342

5-аміно-1-[(3S,6R)-1-ціано-6-метилпіперидин-3-іл]-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід



15

Рац-5-аміно-1-[(3R*,6S*)-1-ціано-6-метилпіперидин-3-іл]-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 121) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка RegisPack 30 x 250 мм, 23% EtOH, 80

20

мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н)

m/z 453. ¹Н ЯМР (500 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч.: 1,25 (д, J=6,9 Гц, 8 Н), 1,77 - 1,87 (м, 7 Н), 2,04 -

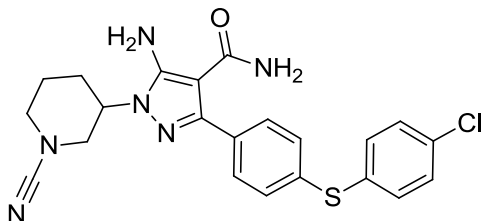
25

2,14 (м, 2 Н), 2,51 (с, 1 Н), 3,36 (д, J=4,6 Гц, 2 Н), 3,39 (д, J=4,6 Гц, 2 Н), 3,47 - 3,57 (м, 5 Н), 4,35 (ддд, J=8,4, 4,4, 4,2 Гц, 2 Н), 6,43 (с, 5 Н), 7,03 (д, J=8,7 Гц, 5 Н), 7,11 - 7,21 (м, 2 Н), 7,36 (тд, J=9,2, 5,5 Гц, 2 Н), 7,46 - 7,56 (м, 3 Н), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 5 Н).

Приклад 124

PF-06276043

5-аміно-3-{4-[(4-хлорфеніл)тіо]феніл}-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід



30

Стадія 1: отримання бензил 3-(5-ацетамідо-3-(4-((4-хлорфеніл)тіо)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. У скляну колбу завантажували карбонат калію (267 мг, 1,93 ммоль, 1,1 екв.), після чого додавали бензиловий естер 3-[5-ацетиламіно-4-ціано-3-(4-йодфеніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (100 мг, 1,76 ммоль, 1,0 екв.) (Приклад 86, Стадія 1), 4-хлортіофенол (330 мг, 2,28 ммоль, 1,3 екв.), йодид міді (191 мг, 1 ммоль, 0,57 екв.) и N-метилпіролідін (0,4 мл). Склали колбу закривали та поміщали на масляну баню, попередньо нагріту до 100 °С, на 6-8 годин з перемішуванням. Реакційну суміш розводили водою и екстрагували етилацетатом (5 мл x 3). Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом натрію, та потім фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі и очищали хроматографією на силікагелі (гептан/етилацетат) з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

35

40

Стадія 2: отримання 5-аміно-3-(4-((4-хлорфеніл)тіо)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбонітрилу. Бензил 3-(5-ацетамідо-3-(4-((4-хлорфеніл)тіо)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилат (96 мг) частинами додавали впродовж 10 мін до перемішаного розчину концентрованої сірчаної кислоти, підтримуючи температуру на рівні 0 °С, і потім перемішували при 30 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і нейтралізували додаванням розчину гідроксиду амонію, підтримуючи температуру нижче 20 °С. Суміш

45

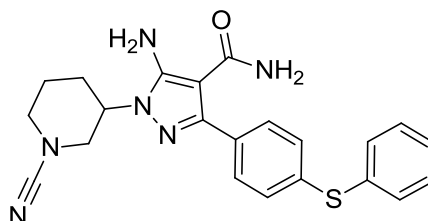
екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 3: отримання 5-аміно-3-{4-[(4-хлорфеніл)тіо]феніл}-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол карбоксамід (Ошибка! Источник ссылки не найден., Стадія 12) використовуючи 5-аміно-3-(4-((4-хлорфеніл)тіо)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбонітрил. МС (М+Н) m/z 453.

Приклад 125

PF-06276042

5-аміно-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-3-[4-(фенілтіо)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

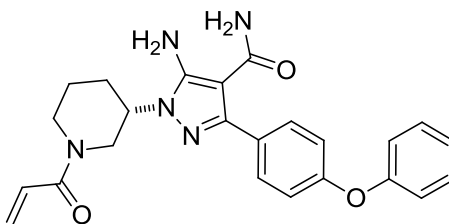


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-{4-[(4-хлорфеніл)тіо]феніл}-1-(1-ціанопіперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 124), використовуючи тіофенол. МС (М+Н) m/z 419.

Приклад 126

PF-06452537

1-[(3S)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 4-фенокси бензоїлхлориду. Розчин 4-феноксibenзойної кислоти (500 г, 2,33 моль) в тіонілхлориді (1,2 л) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 16 годин, після чого летючі речовини видаляли у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневої смоли, яку брали на наступну стадію без очищення.

Стадія 2: отримання 2-[гідрокси-(4-фенокси-феніл)-метиле́н]-малононітрилу. Розчин малононітрилу (154 мл, 2,55 моль) в безводному тетрагідрофурані (500 мл) додавали по краплях в атмосфері азоту до суспензії гідриду натрію (205 г, 5,12 моль) в тетрагідрофурані (2 л) впродовж 1,5 години при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж додаткових 30 хв., після чого додавали розчин 4-феноксibenзоїлхлориду (540 г, 2,32 моль) в тетрагідрофурані (750 мл). Потім реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин при зовнішній температурі, охолоджували до 0 °С і гасили 1N соляною кислотою (1 л). Продукт екстрагували в етилацетаті, і об'єднані органічні шари промивали водою, потім сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення. МС (М+Н) m/z 261. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,74 (д, J = 8,8 Гц, 2 Н), 7,39 (т, J = 7,6 Гц, 2 Н), 7,21 (т, J = 7,2 Гц, 1 Н), 7,06 (д, J = 8 Гц, 2 Н), 7,00 (д, J = 8,8 Гц, 2 Н).

Стадія 3: отримання 2-[(4-фенокси-феніл)-метокси-метиле́н]-малононітрилу. До розчину 2-[гідрокси-(4-фенокси-феніл)-метиле́н]-малононітрилу (600 г, 2,29 моль) в суміші діоксан / вода (4 / 1, 5 л) при 0 °С порціями додавали бікарбонат натрію (1,34 кг, 16 моль). Диметилсульфат (1,2 л, 13,74 моль) додавали по краплях впродовж 2 годин, після чого реакцію нагрівали до 80 °С і перемішували впродовж додаткових 12 годин. Реакцію охолоджували до зовнішньої температури, розводили водою і екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари промивали водою, потім сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини (300

г, 48%). МС (М+Н) m/z 277. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,47 (д, J = 8,8 Гц, 2 Н), 7,42 (т, J = 7,6 Гц, 2 Н), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 1 Н), 7,07 (т, J = 8,8 Гц, 4 Н), 3,97 (с, 3 Н).

Стадія 4: отримання бензилового естеру 3-гідрокси-піперидин-1-карбонової кислоти. До суспензії гідрохлориду піперидин-3-олу (134 г, 0,974 моль) і триетиламіну (276 мл, 1,98 моль) в дихлорметані (2 л) при 0 °С по краплях додавали розчин бензил хлорформіата (140 мл, 0,981 моль) в дихлорметані (100 мл) впродовж 2,5 годин. Реакцію перемішували впродовж додаткових 30 хв. при 0 °С, потім залишали нагрітися до зовнішньої температури впродовж 16 годин, після чого гасили 1N соляною кислотою (3 л) і перемішували впродовж 30 хв. Органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (218 г, 95 %). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,29-7,41 (м, 5 Н), 5,14 (с, 2 Н), 3,59-3,85 (м, 3 Н), 3,13-3,27 (м, 2 Н), 2,18 (шс, 1 Н), 1,74-1,94 (м, 2 Н), 1,38-1,61 (м, 2 Н).

Стадія 5: отримання бензилового естеру 3-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти. До суспензії комплексу піридин сірки (135,6 г, 0,85 моль) в дихлорметані (1,25 л) при 0 °С додавали триетиламін (148 мл, 1,07 моль), після чого ДМСО (151 мл, 2,13 моль). Розчин бензилового естеру 3-гідрокси-піперидин-1-карбонової кислоти (50,0 г, 0,21 моль) в дихлорметані (415 мл) потім додавали по краплях протягом години, забезпечуючи температуру 0 °С, що не перевищує. Реакцію потім залишали нагрітися до зовнішньої температури впродовж 16 годин, після чого охолоджували до 15 °С і поволі гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (1 л) (екзотерм!). Потім суміш перемішували впродовж додаткових 30 хв., після чого органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 50% розчині гептан / етилацетат (300 мл), промивали 0,5 N соляною кислотою (600 мл), потім сольовим розчином. Органічний шар концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелевій колонці. ¹H-ЯМР ? (CDCl₃): 7,32-7,41 (м, 5 Н), 5,17 (с, 2 Н), 4,10 (с, 2 Н), 3,69 (т, 2 Н), 2,50 (т, 2 Н), 1,97-2,08 (м, 2 Н).

Стадія 6: отримання бензилового естеру 3-(трет.-бутоксикарбоніл-гідразоно)-піперидин-1-карбонової кислоти. До розчину бензилового естеру 3-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти (150 г, 0,64 моль) в тетрагідрофурані (1,5 л) додавали трет.-бутил гідразинкарбоксилат (85 г, 0,64 моль). Розчин кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 годин, після чого охолоджували до зовнішньої температури і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 348. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,56 (с, 1 Н), 7,28-7,41 (м, 5 Н), 5,14-5,16 (д, 2 Н), 4,13-4,25 (д, 2 Н), 3,73-3,78 (м, 0,6 Н), 3,53-3,61 (м, 1,4 Н), 2,51-2,56 (т, 0,7Н), 2,33-2,37 (т, 1,3 Н), 1,82-1,91 (м, 2 Н), 1,52 (с, 9Н)

Стадія 7: отримання бензил 3-(2-(трет.-бутоксикарбоніл) гідразиніл) піперидин-1-карбоксилату. До розчину бензилового естеру 3-(трет.-бутоксикарбоніл-гідразоно)-піперидин-1-карбонової кислоти (230 г, 0,66 моль) в тетрагідрофурані (1,5 л) додавали ціаноборгідрид натрію (41,6 г, 0,66 моль). Розчин моногідрату пара-толуолсульфонової кислоти (126 г, 0,66 моль) в тетрагідрофурані (590 мл) потім додавали по краплях впродовж 1,5 години, забезпечуючи температуру, що не перевищує 21 °С. Потім реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин. Летючі речовини видаляли у вакуумі, і отриманий залишок розчиняли в етилацетаті (2,0 л), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1 л), потім додавали до 1N гідроксиду натрію (1,5 л) і перемішували протягом години. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (градієнт розчинника 0-3% дихлорметан / метанол), отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (169 г, 73 %). ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,29-7,36 (м, 5 Н), 6,33 (шс, 1 Н), 5,88 (шс, 1 Н), 5,12 (шс, 2 Н), 3,42-3,64 (м, 5 Н), 3,02-3,17 (м, 1 Н), 1,74-1,80 (м, 2 Н).

Стадія 8: отримання гідрохлориду бензилового естеру 3-гідразино-піперидин-1-карбонової кислоти. До розчину бензил 3-(2-(трет.-бутоксикарбоніл)гідразиніл) піперидин-1-карбоксилату (50 г, 0,143 моль) в метанолі (180 мл) по краплі додавали розчин 4N соляної кислоти в діоксані (180 мл), забезпечуючи температуру 10 °С, що не перевищує. Реакцію перемішували при зовнішній температурі впродовж 16 годин, після чого утворювався білий осад. Осад фільтрували, потім перемішували в етилацетаті (700 мл) при зовнішній температурі впродовж додаткових 16 годин, фільтрували, потім висушували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. МС (М+Н) m/z 250,2. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,28-7,41 (м, 5 Н), 5,08 (с, 2 Н), 4,10 (д, 1 Н), 3,72 (д, 1 Н), 2,95 (шс, 3 Н), 1,98 (м, 1 Н), 1,70 (м, 1 Н), 1,29-1,37 (м, 2 Н).

Стадія 9: отримання бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-фенокси-феніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату. До розчину 2-[(4-фенокси-феніл)-метокси-метилєн]-малононітрилу (стадія 3;

146 г, 0,53 моль) в етанолі (500 мл) додавали бензил 3-гідразино-піперидин-1-карбоксилат (стадія 8; 150,6 г, 0,53 моль) і триетиламін (107 г, 1,05 моль), викликаючи досягнення температури розчину 55 °С. Реакцію потім охолоджували до зовнішньої температури впродовж 16 годин, після чого утворювався осад. Осад фільтрували і додавали до 2-

метилтетрагідрофурану (3,5 л), який розчиняв бажаний продукт, залишаючи після себе триетиламін соляної кислоти, який потім видаляли вакуумною фільтрацією. Фільтрат після промивали сольовим розчином (1 л) і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. МС (M+H) m/z 494.

Стадія 10: отримання 5-аміно-3-(4-фенокси-феніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-

карбонітрилу. Розчин бензил 3-[5-аміно-4-ціано-3-(4-фенокси-феніл)-піразол-1-іл]-піперидин-1-

карбоксилату (260 г, 527 ммоль) у 2-метилтетрагідрофурані (5 л) пропускали крізь апарат Midі при 65 °С, 7 мл/хв., при повній атмосфері водню, використовуючи картридж 10% Pd/C впродовж 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. МС (M+H) m/z 360.

Стадія 11: отримання аміду 5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбонової кислоти. У автоклав 2L SS Parr додавали розчин 5-аміно-3-(4-фенокси-феніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбонітрилу (189 г, 527 ммоль) і етанол (550 мл). Потім додавали розчин 2N гідроксиду натрію (880 мл) і автоклав герметизували і нагрівали при 150 °С впродовж 30 хв., після чого реакція вважалася за завершену. Розчин охолоджували до зовнішньої температури і додавали до етилацетату (500 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, і концентрували у вакуумі з отриманням в'язкої щільної речовини, яку розтирали в порошок з ацетонітрилом (500 мл), потім очищали хроматографією на силікагелевій колонці (градієнт розчинника 15-40% метанол / дихлорметан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (135 г, 70%). МС (M+H) m/z 360.

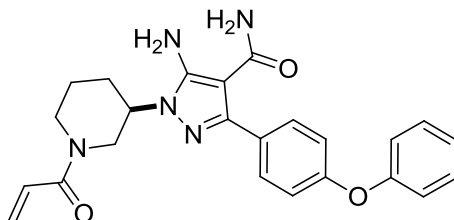
Стадія 12: отримання аміду (S)-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбонової кислоти. Амід рац-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбонової кислоти хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 50/50, CO₂/1% триетиламін в етанолі, 100 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 13: отримання 1-[(3S)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід. До розчину амід (S)-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (377 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,00 мл) додавали гексафторфосфат 2-(1Н-бензотриазол-1-іл) тріс(диметиламіно)фосфонію (486 мг, 1,1 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (323 мг, 2,5 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і розчину акрилової кислоти (79,3 мг, 1,1 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0 мл) додавали по краплях впродовж декількох хвилин. Реакцію поступово нагрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж 10 хв., після чого додавали воду, і екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат / 10% метанол) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (M+H) m/z 432,3. 1Н ЯМР (400 мГц, DMSO-d₆) δ мн.ч. 7,55 - 7,47 (м, 4 Н), 7,27 (м, 1 Н), 7,2 - 7,0 (м, 4 Н), 6,91 - 6,77 (м, 1 Н), 6,41 (ш. с., 2 Н), 6,19 - 6,04 (м, 1 Н), 5,77 - 5,61 (м, 1 Н), 4,53 - 4,03 (м, 3 Н), 3,53-3,43 (м, 1 Н), 3,13 - 2,97 (м, 1 Н), 2,85-2,65 (м, 1 Н), 2,08 - 1,92 (м, 1 Н), 1,90-1,78 (м, 1 Н), 1,55-1,45 (м, 1 Н).

Приклад 127

PF-06452536

1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксамід



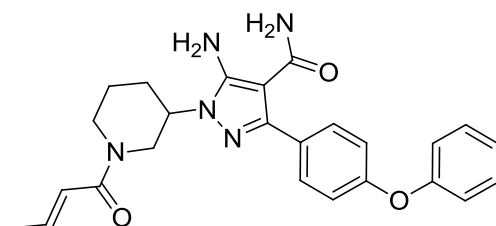
Стадія 1: отримання амід (R)-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбонової кислоти. Амід рац-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1Н-піразол-4-карбонової кислоти хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 50/50, CO₂/1% триетиламін в етанолі, 100 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 2: отримання 1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. До розчину аміду (R)-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4- карбонової кислоти (377 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,00 мл) додавали гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-іл) тріс(диметиламіно) фосфонію (486 мг, 1,1 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (323 мг, 2,5 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і розчину акрилової кислоти (79,3 мг, 1,1 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0 мл) додавали по краплях впродовж декількох хвилин. Реакцію поступово нагрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж 10 хв., після чого додавали воду, і екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат / 10% метанол) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 432,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн.ч. 7,55 - 7,47 (м, 4 H), 7,27 (м, 1 H), 7,2 - 7,0 (м, 4 H), 6,91 - 6,77 (м, 1 H), 6,41 (ш. с., 2 H), 6,19 - 6,04 (м, 1 H), 5,77 - 5,61 (м, 1 H), 4,53 - 4,03 (м, 3 H), 3,53-3,43 (м, 1 H), 3,13 - 2,97 (м, 1 H), 2,85 - 2,65 (м, 1 H), 2,08 - 1,92 (м, 1 H), 1,90-1,78 (м, 1 H), 1,55-1,45 (м, 1 H).

Приклад 128

PF-05190114

5-аміно-1-{1-[(2E)-бут-2-еноїл]піперидин-3-іл}-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

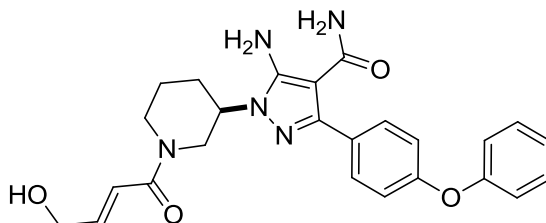


Суміш аміду рац-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (отриманого як описано в Прикладі 1) (200 мг, 0,53 ммоль), кротонової кислоти (50 мг, 0,58 ммоль), гексафторфосфату O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (221 мг, 0,58 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіну (0,37 мл, 2,1 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суспензію розділяли між водою и етилацетатом, та водний шар далі екстрагували з етилацетатом (25 мл). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 446. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн.ч. 7,48 (д, J=8,79 Гц, 2 H), 7,38 - 7,44 (м, 2 H), 7,16 (с, 1 H), 7,06 (т, J=8,42 Гц, 4 H), 6,59 - 6,77 (м, 1 H), 6,50 - 6,58 (м, 1 H), 6,34 - 6,47 (м, 2 H), 4,27 - 4,52 (м, 1 H), 4,02 - 4,24 (м, 2 H), 3,40 - 3,52 (м, 1 H), 3,00 (м, 1 H), 2,60 - 2,73 (м, 1 H), 1,89 - 2,02 (м, 2 H), 1,82 (д, J=9,52 Гц, 4 H), 1,37 - 1,51 (м, 1 H).

Приклад 129

PF-05232309

5-аміно-1-{(3R)-1-[(2E)-4-гідроксибут-2-еноїл]піперидин-3-іл}-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



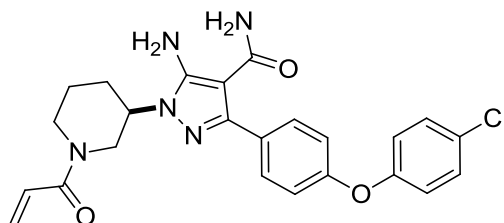
Суміш аміду (R)-5-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1-піперидин-3-іл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (отриманого як описано в Прикладі 2, Стадія 1) (500 мг, 1,3 ммоль), (E)-4-гідроксибут-2-енової кислоти (149 мг, 1,5 ммоль), гексафторфосфата O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (554 мг, 1,5 ммоль) и триетиламіну (335 мг, 3,3 ммоль) в N,N-диметилформаміді (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом години. Суспензію розділяли між водою и етилацетатом. Органічний шар промивали водою, 1N розчином соляної кислоти та сольовим розчином. Об'єднані органічні шари висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали колоночною хроматографією

(метанол/етилацетат) з отриманням 234 мг вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 462. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ мпн.ч. 7,50 (д, J=8,6 Гц, 2 Н), 7,44 - 7,40 (м, 2 Н), 7,19 - 7,15 (м, 1 Н), 7,09 - 7,05 (м, 4 Н), 6,80 - 6,55 (м, 2 Н), 6,41 (д, J=8,3 Гц, 2 Н), 5,07 - 4,95 (м, 2 Н), 4,55 - 4,47 (м, 1 Н), 4,44 - 4,27 (м, 1 Н), 4,02 - 4,24 (м, 2 Н), 3,40 - 3,52 (м, 1 Н), 3,05 (м, 1 Н), 2,60 - 2,73 (м, 1 Н), 2,00 - 1,80 (м, 4 Н), 1,37 - 1,51 (м, 1 Н).

Приклад 130

PF-06444655

1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання метил 4-(4-хлорфенокси)бензоату. (4-Хлорфеніл)боронову кислоту (25,4 г, 162,82 ммоль), порошок молекулярних сит 4Å (16 г), 4-диметиламінопіридин (39,5 г, 325,65 ммоль) і безводний ацетат міді (II) (39,0 г, 217,11 ммоль) додавали до розчину метил 4-гідроксибензоата (16,5 г, 108,55 ммоль) в сухому дихлорметані (1000 мл) при кімнатній температурі, і отриману суміш перемішували впродовж 48 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через шар Celite. Фільтрат концентрували, і залишок очищали колоночною хроматографією на діоксиді кремнію (8% EtOAc в петролейному етері) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (14 г, 48% вихід) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 263. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 мГц) δ 8,02 (д, 2 Н), 7,35 (д, 2 Н), 7,02 (д, 2 Н), 6,97 (д, 2 Н), 3,88 (с, 3 Н).

Стадія 2: отримання 4-(4-хлорфенокси) бензойної кислоти. До суспензії метил 4-(4-хлорфенокси) бензоату (14,0 г, 53,43 ммоль) в суміші метанол-вода (5:1, 360 мл) додавали NaOH (10,68 г, 267,11 ммоль) при 0 °C, що потім охолоджує лязну видаляли і реакційну суміш перемішували при 60 °C впродовж 3 годин. Метанол дистильовали, воду (500 мл) додавали до залишку і промивали діетиловим етером (3x100мл). Водний шар підкисляли 2N HCl і потім екстрагували з етилацетатом (3x100мл). Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (10,5 г, 79% вихід) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 247. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 мГц) δ 12,83 (шс, 1 Н), 7,95 (д, 2 Н), 7,51 (д, 2 Н), 7,17 (д, 2 Н), 7,07 (д, 2 Н).

Стадія 3: отримання 4-(4-хлорфенокси) бензоїлхлориду. 4-(4-Хлорфенокси) бензойну кислоту (10,5 г, 42,33 ммоль) в тіонілхлориді (110 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 годин. Летючі речовини випаровували, і неочищене вказану в заголовку сполуку брали на наступну стадію.

Стадія 4: отримання 2-((4-(4-хлорфенокси)феніл)(метокси)метиле)-малононітрилу. Розчин малононітрилу (3,54 г, 53,66 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) додавали по краплях до перемішаної суспензії гідриду натрію (3,96 г, 60% в мінеральному маслі, 158,4 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Після перемішування впродовж 30 хв., 4-(4-хлорфенокси) бензоїлхлорид (11,0 г, 41,35 ммоль) в тетрагідрофурані (35 мл) додавали по краплях. Охолоджувальну баню, видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником і додавали по краплях диметилсульфат (28 мл, 288,89 ммоль), і отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали воду (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3x100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над ацетатом натрію, концентрували і очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію (5-8 % EtOAc в петролейному етері) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (6,0 г, вихід 47%) у вигляді блідно-жовтого масла. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 7,73 (д, 2 Н), 7,52 (д, 2 Н), 7,2 (д, 2 Н), 7,18 (д, 2 Н), 3,92 (с, 3 Н).

Стадія 5: отримання бензил 3-(5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-4-ціано-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. Триетиламін (8,6 мл 19,35 ммоль) додавали до перемішаної суміші 2-((4-(4-хлорфенокси)феніл)(метокси)метиле) малононітрилу (6,0 г, 19,35 ммоль) і гідрохлориду бензилового естеру 3-гідазино-піперидин-1-карбоної кислоти (Приклад 1, Стадія 8) (5,5 г, 57,89 ммоль) в етанолі (60 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 3 годин осаджену тверду речовину відфільтровували. Тверду речовину промивали

етанолом та висушували в вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (7,2 г, 70 % вихід). МС (М+Н) m/z 526. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 8,0 (д, 2 Н), 7,45 (д, 2 Н), 7,37 (м, 5 Н), 7,12 (д, 2 Н), 7,08 (д, 2 Н), 6,77 (с, 2 Н), 5,06 (шс, 2 Н), 4,23 (м, 1 Н), 4,0 (м, 2 Н), 2,97 (м, 2 Н), 1,87 (м, 3 Н), 1,50 (м, 1 Н).

Стадія 6: отримання 5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Холодний водний 2,5М розчин NAOH (70 мл) додавали до розчину бензил 3-(5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (7,2 г, 13,66 ммоль) в етанолі (70 мл) в герметичній колбі об'ємом 250 мл, і отриману суміш нагрівали перемішуючи при 140 °С впродовж 48 годин. Після охолодження до кімнатної температури, воду додавали в реакційну суміш і екстрагували етилацетатом (3x100мл). Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (2,6 г). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 8,21 (с, 1 Н), 7,49 (м, 4 Н), 7,45 (д, 2 Н), 7,10 (м, 4 Н), 6,36 (с, 2 Н), 4,20 (м, 1 Н), 3,11 (м, 1 Н), 2,97 (м, 2 Н), 2,50 (м, 1 Н), 1,93 (м, 2 Н), 1,76 (м, 1 Н), 1,60 (м, 1 Н).

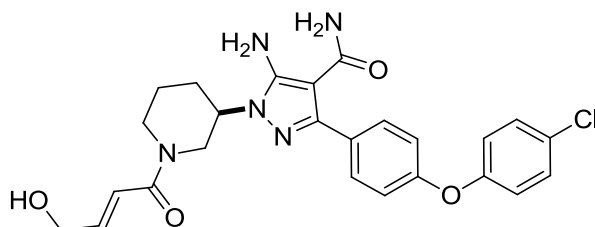
Стадія 7: отримання (R)-5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Рац-5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (колонка Chiralpak OJ-H, 30 x 250 мм, 50/50, CO₂/1% триетиламін в етанолі, 70 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 8: отримання 1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксаміду. N,N-діізопропілетиламін (0,72 мл, 4,1 ммоль) і акрилову кислоту (131 мг, 1,8 ммоль) додавали до суміші (R)-5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (675 мг, 1,6 ммоль) і гексафторфосфата (бензотріазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)-фосфонію (740 мг, 1,6 ммоль) в N,N-диметилформаміді (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі і потім очищали за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням 250 мг вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 466. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,51 (д, J=5,77 Гц, 2 Н), 7,48 - 7,40 (м, 2 Н), 7,15 - 7,04 (м, 4 Н), 6,93 - 6,74 (м, 1 Н), 6,41 (ш. с., 2 Н), 6,19 - 6,01 (м, 1 Н), 5,74 - 5,55 (м, 1 Н), 4,59 - 4,01 (м, 3 Н), 3,54 - 3,39 (м, 0,5 Н), 3,12 - 2,97 (м, 1 Н), 2,76 - 2,71 (м, 0,5 Н), 2,05 - 1,90 (м, 2 Н), 1,89 - 1,77 (м, 1 Н), 1,56 - 1,37 (м, 1 Н).

Приклад 131

PF-06294215

5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-[(2E)-4-гідроксибут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

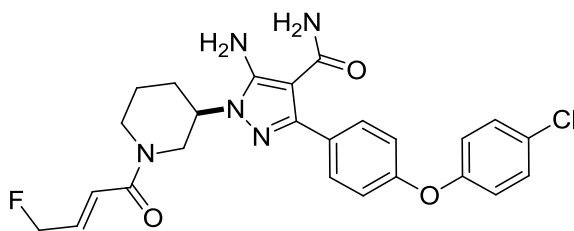


До розчину 5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (отриманого як описано в Прикладі 13, Стадія 6) (844 мг, 2,05 ммоль), (E)-4-гідроксибут-2-енової кислоти (251 мг, 2,46 ммоль) і гексафторфосфата О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (1,07 г, 2,66 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали триетиламін (0,71 мл, 5,12 ммоль). Через 2,5 години реакцію розводили етилацетатом (100 мл), тричі промивали 1N HCl (15 мл) і тричі 10% Na₂CO₃ (15 мл). Після висихання над MgSO₄, фільтрування і видалення летючих речовин, неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою. Отриману тверду речовину хірально відокремлювали препаративною ВЕРХ (3,0 x 25,0 см ChiralPak OD-H, 45/55, CO₂/ізопропанол з 1% ізопропіламіном при швидкості потоку 70 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 496. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 мГц) δ 7,52 (м, 2 Н), 7,46 (м, 2 Н), 7,10 (м, 4 Н), 6,74 (м, 1 Н), 6,60 (м, 1 Н), 6,41 (м, 1 Н), 4,44 (м, 1 Н), 4,12 (м, 4 Н), 3,06 (м, 1 Н).

Приклад 132

PF-06462530

5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-[(2E)-4-фторбут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1Н-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання (Е)-етил 4-фторбут-2-еноата. До суспензії AGF (19,71 г, 155,40 ммоль) в МЕСН (70 мл) додавали розчин (Е)-етил 4-бромбут-2-еноата (10 г, 51,80 ммоль) в МЕСН (50 мл) в атмосфері азоту в темноті. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через короткий шар Celite і промивали дихлорметаном. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і низькій температурі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (6,83 г, 100%) у вигляді коричневої рідини. ¹H ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ 1,29 (т, 3H, J = 7,1 Гц), 4,21 (кв, 2H, J = 4,1 Гц), 5,04 (д, 2H, J = 46,1 Гц), 6,10 (д, 1H, J = 15,8 Гц), 6,90-7,00 (м, 1H).

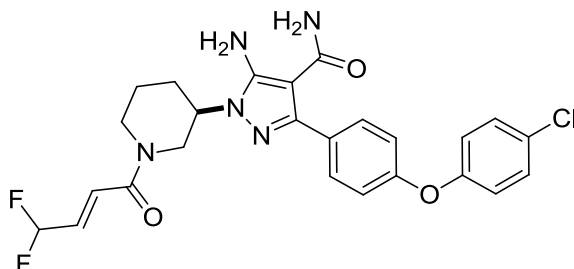
Стадія 2: отримання (Е)-4-фторбут-2-еноєвої кислоти. До перемішаного розчину (Е)-етил 4-фторбут-2-еноата (4,4 г, 33,33 ммоль) в тетрагідрофурани (30 мл), додавали розчин LiOH·H₂O (4,2 г, 99,99 ммоль) у воді (30 мл) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин. Реакційну суміш підкисляли HCl (2N, водн., 10 мл) і екстрагували 10% MeOH-дихлорметаном. Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,7 г, 49%) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 мГц, DMSO-d₆) δ 5,13 (д, J = 46,3 Гц, 2H), 5,96 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 6,82-6,94 (м, 1H), 12,54 (шс, 1H).

Стадія 3: отримання 5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-4-фторбут-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Розчин (R)-5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (отриманого як описано в Приклад 13, стадія 7) (150 мг, 0,36 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2,00 мл) охолоджували до 0 °C. 2-(1H-бензотриазол-1-іл) трис(диметиламіно) фосфонію гексафторфосфат (177 мг, 0,40 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,16 мл, 0,91 ммоль) і (Е)-4-фторбут-2-еноєву кислоту (41,69 мг, 0,4 ммоль) додавали при 0 °C. Реакційну суміш перемішували впродовж 15 хв. при 0 °C і гасили крижаною водою (10 мл). Отриману суміш екстрагували, використовуючи етилацетат. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелевій колонці (10% метанол/етилацетат), після чого розтирали в порошок з сумішшю дихлорметан:гексан (1:5, 12 мл) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 498. ¹H ЯМР (400 мГц, DMSO-d₆) δ мн.ч. 7,50 (ш, с, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,15-7,05 (д, 4H), 6,8-6,70 (м, 2H), 6,40 (д, 2H), 5,15 (д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,55-3,95 (м, 3H), 3,49 (т, 0,5H), 3,12 (кв, 1H), 2,76 (т, 0,5H), 1,99 (шс, 2H), 1,80-1,90 (м, 1H), 1,47 (шс, 1H).

Приклад 133

PF-06462532

5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-4,4-дифторбут-2-еноїл] піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання етил 4,4-дифтор-3-гідроксибутаноата. До перемішаного розчину етил 4,4-дифтор-3-оксобутаноата (10 г, 60,19 ммоль) в толуолі (300 мл) частинами додавали боргідрид натрію (2,4 г, 63,2 ммоль) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали водою, після чого сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини

(9 г, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 5,89 (дт, J = 3,6 Гц, 55,7 Гц, 1 H), 5,81 (ш с, 1 H), 4,11-4,02 (м, 3 H), 2,57 (дд, J = 3,9 Гц, 16 Гц, 1 H), 2,39 (дд, J = 9 Гц, 15,6 Гц, 1 H), 1,19 (т, J = 7 Гц, 3 H).

Стадія 2: отримання (Е)-етил 4,4-дифторбут-2-еноата. Пентоксид фосфору (1,68 г, 11,89 ммоль) додавали до етил 4,4-дифтор-3-гідроксибутаноату (4 г, 23,78 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 60 °С протягом години, а потім дистильовали (при 120 °С при тиску 0,05 мм.рт.ст.) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,4 г, 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,84-6,37 (м, 3 H), 4,19 (кв, 2 H), 1,24 (т, 3 H).

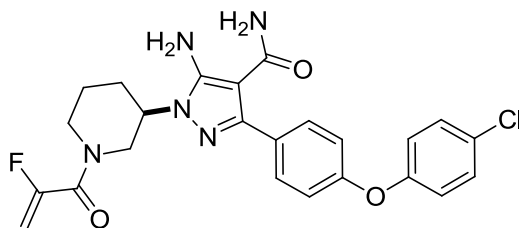
Стадія 3: отримання (Е)-4,4-дифторбут-2-енової кислоти. Розчин (Е)-етил 4,4-дифторбут-2-еноата (1,3 г, 8,66 ммоль) в 10% водному розчині гідроксиду натрію (13 мл) нагрівали до 50 °С протягом години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою. Водну фракцію екстрагували етилацетатом і органічний екстракт відкидали. Водну фракцію підкисляли 1N розчином HCl до pH ~4 і потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини (650 мг, 62 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,82 (ш с, 1 H), 6,76-6,67 (м, 1 H), 6,56 (дд, 1H, J = 4,96 Гц, 54,7 Гц), 6,37-6,33 (м, 1 H). МС (М+H) m/z 121.

Стадія 4: отримання 5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-дифторбут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксаміду. Розчин (R)-5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (отриманого як описано в Прикладі 13, стадія 7) (150 мг, 0,36 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2,00 мл) охолоджували до 0 °С. Гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)трис(диметиламіно)фосфонію (177 мг, 0,40 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,16 мл, 0,91 ммоль) і (Е)-4,4-дифторбут-2-енову кислоту (41,69 мг, 0,4 ммоль) додавали при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж 15 мін при 0 °С і гасили крижаною водою (10 мл). Отриману суміш екстрагували, використовуючи етилацетат. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелевій колонці (10% метанол/ етилацетат), після чого розтирали в порошок в суміші дихлорметаном:гексан (1:5, 12 мл) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+H) m/z 516. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,55-7,45 (м, 4 H), 7,25-7,05 (м, 5 H), 6,7-6,35 (м, 4 H), 4,5-3,95 (м, 3 H), 3,53 (т, 0,5 H), 3,15 (кв, 1 H), 2,82 (т, 0,5 H), 1,98 (ш, с, 2 H), 1,95-1,80 (м, 1 H), 1,47 (шс, 1 H).

Приклад 134

PF-06461302

5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-(2-фторакрилоїл)піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

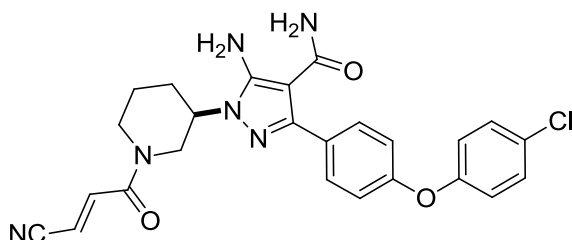


Розчин (R)-5-аміно-3-(4-(4-хлорфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (отриманого як описано в Прикладі 13, стадія 7) (79,1 мг, 0,192 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2,00 мл) охолоджували до 0 °С. Гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)трис(диметиламіно)фосфонію (106 мг, 0,24 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (65,3 мг, 0,48 ммоль) і 2-фторакрилову кислоту (21,69 мг, 0,24 ммоль) додавали при 0 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж 15 хв. при 0 °С і потім гасили виливаючи в крижану воду. Тверду речовину фільтрували і очищали за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+H) m/z 484,1.

Приклад 135

PF-06463261

5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-[(2E)-3-ціанопроп-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання (Е)-етил 3-ціаноакрилату. До перемішаного розчину (Z)-етил 3-ціаноакрилату (2 г, 16 ммоль) в ацетонітрилі (16 мл) додавали трифенілфосфін (4,2 г, 16 ммоль) і кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 5 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і летючі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці в гексані з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини (370 мг, 19 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,69 (д, 1 H), 6,48 (д, 1 H), 4,28 (кв, 2 H), 1,32 (т, 3 H). ГХМС: Rt = 6,71 хв.; m/z 125

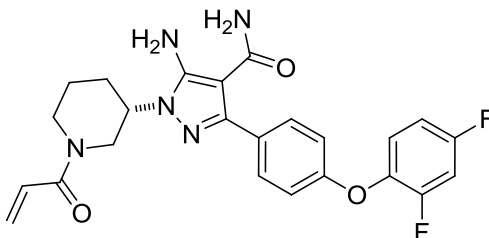
Стадія 2: отримання (Е)-3-ціаноакрилової кислоти. Розчин (Е)-етил 3-ціаноакрилату (1,3 г, 10,38 ммоль) в соляній кислоті (6N, водн., 20 мл) нагрівали до 100 °С впродовж 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і випаровували до сухого залишку. Залишок розтирали в порошок з етером з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (900 мг, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) ? 7,99 (ш с, 1 H), 6,72 (д, 1 H), 6,57 (д, 1 H). МС (М+Н) m/z 98.

Стадія 3: отримання 5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-[(2E)-3-ціанопроп-2-еноіл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-[4-(4-хлорфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 13), використовуючи (Е)-3-ціаноакрилову кислоту. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,50 (м, 1 H), 1,85-2,07 (м, 3 H), 2,91 (т, 0,5 H), 3,14 (т, 1 H), 3,55 (дд, 0,5 H), 4,07-4,45 (м, 3 H), 6,38-6,42 (м, 2 H), 6,52 (дд, 1 H), 7,08-7,12 (м, 4 H), 7,44-7,52 (м, 4 H), 7,83 (дд, 1 H). МС (М+Н) m/z 491.

Приклад 136

PF-06427200

1-[(3S)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання метил 4-(2,4-дифторфенокси)бензоату. Порошок молекулярних сит 4Å (17 г), 4-(метоксикарбоніл)фенілборонову кислоту (17,34 г, 133,33 ммоль), 4-диметиламінопіридин (27,13 г, 222,22 ммоль) і безводний ацетат міді (II) (30,3 г, 166,7 ммоль) додавали до розчину 2,4-дифторфенола (20,0 г, 111,11 ммоль) в сухому дихлорметані (800 мл) при кімнатній температурі, і отриману суміш перемішували впродовж 48 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через шар селіту, фільтрат концентрували і очищали колоночною хроматографією на діоксиді кремнію (100-200 меш), елюючи 8% EtOAc в петролейному етері з отриманням сполуки -2X10 (15 г, 51,2 %) у вигляді твердої речовини. МС (М+Н) m/z 265. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц) δ 7,97 (д, 2 H), 7,56 (м, 1 H), 7,45 (м, 1 H), 7,20 (т, 1 H), 7,05 (д, 2 H), 3,83 (с, 3 H).

Стадія 2: отримання 4-(2,4-дифторфенокси)бензойної кислоти. До суспензії метил 4-(2,4-дифторфенокси)бензоату (15,0 г, 56,82 ммоль) в метанолі (525 мл) додавали воду (63 мл) і гранули NaOH (12,22 г, 284,11 ммоль) при 0 °С, що потім охолоджує лязню видаляли і реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 3 годин. Метанол дистильовали і додавали воду. Залишок підкисляли 1N HCl і потім екстрагували з EtOAc. Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (12,0 г, 91,5 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 249. ¹H ЯМР

(ДМСО-d6, 300 МГц) δ 12,85 (шс, 1 Н), 7,92 (д, 2 Н), 7,52 (м, 1 Н), 7,40 (м, 1 Н), 7,20 (т, 1 Н), 7,00 (д, 2 Н).

Стадія 3: отримання 4-(2,4-дифторфенокси) бензоїлхлориду. 4-(2,4-Дифторфенокси) бензойну кислоту (3,0 г, 30 ммоль) в тіонілхлориді (80 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Летючі речовини випаровували з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Стадія 4: отримання 2-((4-(2,4-дифторфенокси)феніл)(метокси)метиле́н) -малононітрилу. Розчин малононітрилу (1,0 г, 15,52 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали по краплях до перемішаної суспензії NaN (574 мг, 23,9 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Після перемішування впродовж 30 хв., додавали по краплях 4-(2,4-дифторфенокси) бензоїлхлорид (3,2 г, 11,94 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл). Реакційну суміш доводили до кімнатної температури і перемішували (~3 години). Реакційну суміш потім кип'ятили із зворотним холодильником і додавали по краплях диметилсульфат (7,7 мл, 83,6 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш гасили крижаною водою (100 мл) і екстрагували з EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували і очищали флеш-хроматографією на силікагелі (100-200 меш), елюючи 12 % EtOAc в петролейному етері з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,8 г) у вигляді рідини. МС (М+Н) m/z 297. 1Н ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц) δ 7,71 (д, 2 Н), 7,52 (м, 1 Н), 7,43 (м, 1 Н), 7,20 (т, 1 Н), 7,16 (д, 2 Н), 3,93 (с, 3 Н).

Стадія 5: отримання бензил 3-(5-аміно-4-ціано-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. Триетиламін (2,2 мл 14,4 ммоль) додавали до перемішаної суміші 2-((4-(2,4-дифторфенокси)феніл)(метокси) метиле́н) малононітрилу (1,5 г, 4,8 ммоль) і гідрохлориду бензилового естеру 3-гідразино-піперидин-1-карбонової кислоти (Приклад 1, Стадія 8) (1,4 г, 4,8 ммоль) в етанолі (30 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 3 годин осад фільтрували. Отримана тверда речовина промивали етанолом та висушували в вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,8 г, 40%). МС (М+Н) m/z 530. 1Н ЯМР (ДМСО-d6, 300 МГц) δ 7,78 (д, 2 Н), 7,50 (м, 1 Н), 7,33 (м, 6 Н), 7,18 (м, 1 Н), 7,05 (д, 2 Н), 6,78 (с, 2 Н), 5,06 (шс, 2 Н), 4,26 (м, 1 Н), 3,99 (м, 2 Н), 3,30 (м, 1 Н), 2,97 (т, 1 Н), 2,21 (с, 3 Н), 1,90 (м, 3 Н), 1,48 (м, 1 Н).

Стадія 6: отримання 5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Холодний 2,5М водн. розчин NaOH (20 мл) додавали до суміші бензил 3-(5-аміно-4-ціано-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (1,8 г, 3,39 ммоль) в етанолі (20 мл) в герметичній колбі об'ємом 100 мл. Суміш нагрівали, перемішуючи при 140 °С впродовж 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили водою і екстрагували з EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари висушували над Na2SO4, фільтрували, і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (1,4 г). МС (М+Н) m/z 414. 1Н ЯМР (ДМСО-d6, 300 МГц) δ 7,45 (д, 2 Н), 7,32 (м, 1 Н), 7,23 (м, 1 Н), 7,18 (м, 1 Н), 7,01 (д, 2 Н), 6,30 (с, 2 Н), 5,17 (т, 1 Н), 4,07 (м, 1 Н), 3,0 (д, 1 Н), 2,7-2,90 (м, 3 Н), 1,90 (м, 2 Н), 1,70 (м, 1 Н), 1,48 (м, 1 Н).

Стадія 7: отримання (S)-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Рац-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід хіральньо відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (ChiralPak OJ-H, 4,6 x 250 мм, 15/85, CO2/етанол з 0,2% ізопропіламіном, швидкість потоку 2,5 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку.

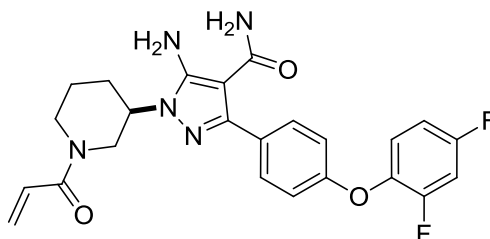
Стадія 8: отримання 1-[(3S)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)-феніл]-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Триетиламін (1,69 мл, 12,1 ммоль) і N-оксид гексафторфосфата N-[(диметиламіно)-1Н-1,2,3-триазоло-[4,5-b]піридин-1-ілметиле́н]-N-метилметанамінію (2,02 г (5,3 ммоль) додавали до розчину (S)-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (2,0 г, 4,8 ммоль) і акрилової кислоти (0,38 г, 5,3 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 годин, суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, 1Н розчином соляної кислоти і сольовим розчином, а потім висушували (Na2SO4), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали колоночною хроматографією (метанол/етилацетат) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (М+Н) m/z 468. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ мн.ч. 7,42 - 7,59 (м, 3 Н), 7,30 - 7,41 (м, 1 Н), 7,11 - 7,21 (м, 1 Н), 7,02 (д, J=8,20 Гц, 2 Н), 6,74 - 6,92 (м, 1 Н), 6,40 (ш. с., 2 Н), 6,10 (т, J=18,70 Гц, 1 Н), 5,67 (дд, J=25,37, 10,54 Гц, 1 Н), 4,01 - 4,55 (м, 2 Н), 3,39 - 3,52 (м, 1 Н), 2,96 - 3,11 (м, 1 Н), 2,73 (т, J=11,51 Гц, 1 Н), 1,78 - 2,07 (м, 3 Н), 1,47 (ш. с., 1 Н)

Приклад 137

PF-06294930

1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

5



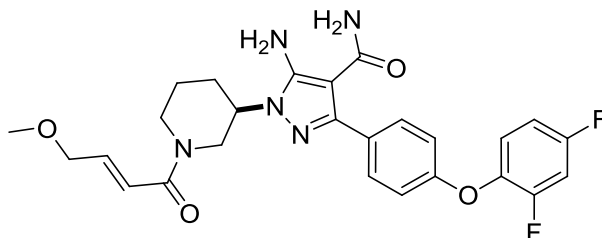
Стадія 1: отримання (R)-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Рац-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Приклад 25, Стадія 6) хіральньо відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (ChiralPak OJ-H, 4,6 x 250 мм, 15/85, CO₂/етанол з 0,2% ізопропіламіном, швидкість потоку 2,5 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 2: отримання 1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси) - феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 1-[(3S)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси) - феніл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 25, Стадія 8). МС (M+H) m/z 468. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн.ч. 7,42 - 7,59 (м, 3 Н), 7,30 - 7,41 (м, 1 Н), 7,11 - 7,21 (м, 1 Н), 7,02 (д, J=8,20 Гц, 2 Н), 6,74 - 6,92 (м, 1 Н), 6,40 (ш. с., 2 Н), 6,10 (т, J=18,70 Гц, 1 Н), 5,67 (дд, J=25,37, 10,54 Гц, 1 Н), 4,01 - 4,55 (м, 2 Н), 3,39 - 3,52 (м, 1 Н), 2,96 - 3,11 (м, 1 Н), 2,73 (т, J=11,51 Гц, 1 Н), 1,78 - 2,07 (м, 3 Н), 1,47 (ш. с., 1 Н)

Приклад 138

PF-06278762

5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-(2E)-4-метоксибут-2-еноїл] піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

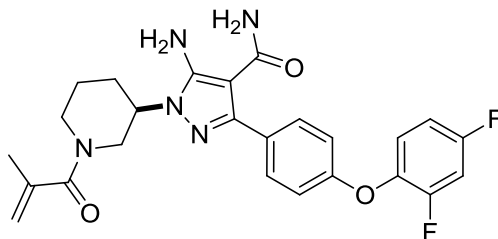


До розчину (R)-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (отриманого як описано в Прикладі 26, Стадія 1) (50 мг, 0,12 ммоль), (E)-4-метоксибут-2-еноєвої кислоти (15 мг, 0,13 ммоль, отриманої згідно J. Org. Chem. 1981, 46, 940-948) та гексафторфосфату O-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (53 мг, 0,13 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) додавали триетиламін (25 мг, 0,24 ммоль). Через 3 години реакційну суміш розводили в етилацетаті (10 мл), тричі промивали водним розчином 1N соляної кислоти (2 мл) и тричі 10% Na₂CO₃ (2 мл). Після висихання над сульфатом магнію, фільтрування та концентрування, неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (M+H) m/z 512. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7,49 (м, 3 Н), 7,36 (м, 1 Н), 7,16 (м, 1 Н), 7,03 (м, 2 Н), 6,65 (м, 2 Н), 4,40 (м, 1 Н), 4,20 (м, 1 Н), 4,04 (м, 3 Н), 3,28 (м, 3 Н), 3,06 (м, 1 Н), 1,92 (м, 3 Н), 1,47 (м, 1 Н).

Приклад 139

PF-06294922

5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-(2-метилакрилоїл)піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

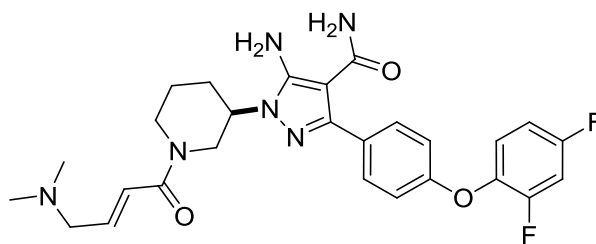


До розчину (R)-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (отриманого як описано в Прикладі 26, Стадія 1) (69 мг, 0,17 ммоль), метакрилової кислоти (15 мг, 0,17 ммоль) та гексафторфосфату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (67 мг, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,1 мл). Через 18 годин неочищену реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (M+H) m/z 482. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 7,54 - 7,46 (м, 3 H), 7,35 (тд, J=9,1, 5,6 Гц, 1 H), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 1 H), 7,03 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 6,4 (ш с, 2 H), 5,17 (ш с, 1 H), 5,01 (с, 1 H), 4,40 (м, 1 H), 4,23 (м, 1 H), 3,90 (м, 1 H), 3,3 (м, 1 H), 3,10 (м, 1 H), 2,05 - 1,80 (м, 6 H), 1,49 (м, 1 H).

Приклад 140

PF-06305398

5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(диметиламіно)бут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

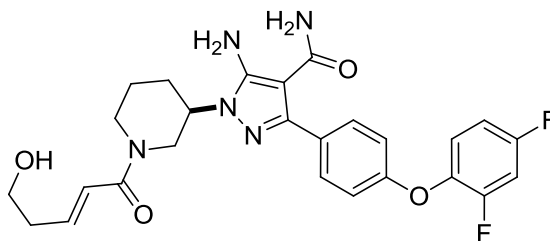


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-(2-метилакрилоїл)піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 139), використовуючи (E)-4-(диметиламіно)бут-2-еноєву кислоту. МС (M+H) m/z 526. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ млн.ч. 7,47 - 7,53 (м, 2 H), 7,24 (тд, J=9,1, 5,4 Гц, 1 H), 7,16 (ddd, J=11,0, 8,4, 3,0 Гц, 1 H), 6,97 - 7,07 (м, 3 H), 6,55 - 6,83 (м, 2 H), 4,63 (д, J=12,0 Гц, 1 H), 4,34 (д, J=13,0 Гц, 1 H), 4,09 - 4,27 (м, 4 H), 3,65 (дд, J=13,1, 10,0 Гц, 1 H), 2,27 (с, 3 H), 2,24 (с, 2 H), 1,93 - 2,18 (м, 3 H), 1,56 - 1,70 (м, 1 H).

Приклад 141

PF-06457153

5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-[(2E)-5-гідроксипент-2-еноїл] піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання (E)-етил 5-гідроксипент-2-еноата. До розчину пропан-1,3-діола (9,0 г, 118,42 ммоль) в дихлорметані (1,2 л), додавали етил 2-(трифенілфосфораніліден) ацетат (99,03 г, 284,21 ммоль) і діоксид марганцю (206,5 г, 2368,42 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 годин. Після завершення реакції (контролювали за допомогою ТШХ) суміш фільтрували через короткий шар Celite і промивали дихлорметаном. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очищали колоночною хроматографією (13% етилацетат/гексан) з отриманням вказаної

в заголовку сполуки (12 г, 70,5) у вигляді безбарвної рідини. ^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3) δ 6,97-6,87 (м, 1 Н), 5,90 (д, $J = 15,6$ Гц, 1 Н), 4,16 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2 Н), 3,75 (м, 2 Н), 2,45 (кв, $J = 6,2$ Гц, 2 Н), 1,89 (ш с, 1 Н), 1,26 (т, $J = 7,2$ Гц, 3 Н).

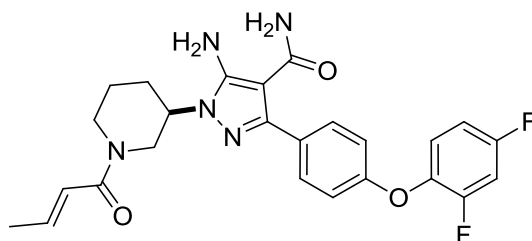
5 Стадія 2: отримання (Е)-етил 5-гідроксипент-2-енової кислоти. До розчину (Е)-етил 5-гідроксипент-2-еноата (1,5 г, 10,41 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) додавали розчин гідроксид-гідрат літію (1,31 г, 31,24 ммоль) у воді (6 мл) при кімнатній температурі. Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш підкисляли 1Н-НСІ (15 мл) і екстрагували етилацетатом (3x50 мл). Об'єднану органічну частину висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,6 г, 50%) у вигляді безбарвної рідини. ^1H ЯМР (400 мГц, CDCl_3) δ 12,1 (ш с, 1 Н), 6,97-6,87 (м, 1 Н), 5,79 (д, $J = 15,6$ Гц, 1 Н), 3,50 (т, $J = 6,2$ Гц, 2 Н), 2,31 (кв, $J = 6,2$ Гц, 2 Н)

10 Стадія 3: отримання 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-5-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Розчин (R)-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (отриманий як описано в Прикладі 26, Стадія 1) (100 мг, 0,24 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,5 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трис-(диметиламіно)фосфонію (118 мг, 0,27 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,61 ммоль), після чого (Е)-5-гідроксипент-2-еноєву кислоту (30,89 мг, 0,27 ммоль). Суміш перемішували при тій же температурі протягом 15 хв. Реакційну суміш гасили крижаною водою (10 мл) і екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (2 x 10 мл), сольовим розчином (2 x 10 мл), висушували над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом. Неочищений остаток очищали хроматографією на силікагелевій колонці (1% MeOH в EtOAc), після чого розтирали в порошок с (1:5 дихлорметан:гексан, 12 мл) з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 512. ^1H ЯМР (400 мГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,55-7,45 (м, 3 Н), 7,40-7,30 (м, 1 Н), 7,15 (т, 1 Н), 7,01 (д, 2 Н), 6,75-6,60 (м, 1 Н), 6,60-6,50 (м, 1 Н), 6,39 (шс, 2 Н), 4,70-4,00 (м, 5 Н), 3,49 (шс, 2 Н), 3,10-2,95 (м, 1 Н), 2,32 (шс, 2 Н), 2,01 (шс, 2 Н), 1,90-1,75 (м, 1 Н), 1,45 (шс, 1 Н).

Приклад 142

PF-06305382

30 5-аміно-1-((3R)-1-[(2E)-бут-2-еноїл]піперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксамід

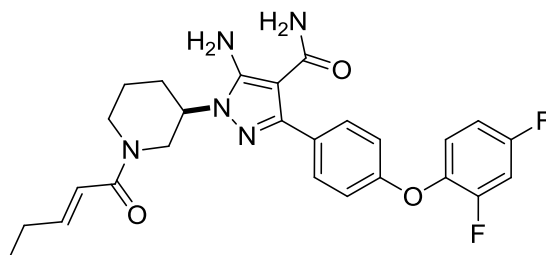


35 Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-5-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 141), використовуючи (Е)-бут-2-еноєву кислоту. МС (М+Н) m/z 482. ^1H ЯМР (400 мГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн.ч. 7,55-7,45 (м, 3 Н), 7,40-7,30 (м, 1 Н), 7,15 (т, 1 Н), 7,02 (д, 2 Н), 6,75-6,60 (м, 1 Н), 6,60-6,50 (м, 1 Н), 6,39 (шс, 2 Н), 4,50-4,00 (м, 3 Н), 3,55-3,35 (м, 1 Н), 3,10-2,90 (м, 1 Н), 1,97 (шс, 2 Н), 1,82 (шс, 4 Н), 1,45 (шс, 1 Н).

Приклад 143

PF-06457152

45 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-пент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід

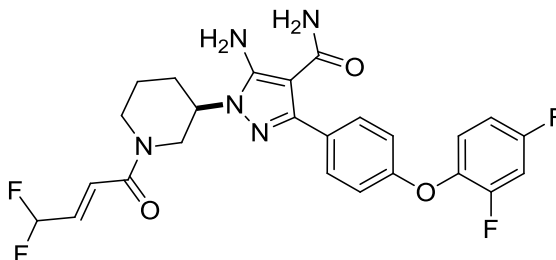


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-5-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 141), використовуючи (E)-пент-2-еноєву кислоту. МС (М+Н) m/z 496. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,55-7,45 (м, 3 H), 7,40-7,30 (м, 1 H), 7,15 (т, 1 H), 7,02 (д, 2 H), 6,75-6,60 (м, 1 H), 6,60-6,50 (м, 1 H), 6,39 (шс, 2 H), 4,50-4,05 (м, 3 H), 3,55-3,40 (м, 0,5 H), 3,10-2,95 (м, 1 H), 2,80-2,65 (м, 0,5 H), 2,55-2,10 (м, 2 H), 1,97 (шс, 2 H), 1,90-1,80 (м, 1 H), 1,45 (шс, 1 H), 0,99 (шс, 3 H).

Приклад 144

PF-06458081

5-аміно-1-((3R)-1-[(2E)-4,4-дифторбут-2-еноїл]піперидин-3-іл)-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

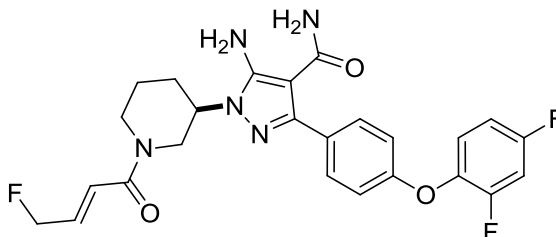


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-5-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 141), використовуючи (E)-4,4-дифторбут-2-еноєву кислоту (отриману як описано в Прикладі 133, стадія 3). МС (М+Н) m/z 518. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ 7,55-7,45 (м, 3 H), 7,40-7,30 (м, 1 H), 7,23-7,11 (м, 2 H), 7,02 (д, 2 H), 6,70-6,35 (м, 4 H), 4,50-3,95 (м, 3 H), 3,53 (т, 0,5 H), 3,12 (кв, 1 H), 2,81 (т, 0,5 H), 1,98 (шс, 2 H), 1,95-1,80 (м, 1 H), 1,48 (шс, 1 H).

Приклад 145

PF-06457679

5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-4-фторбут-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

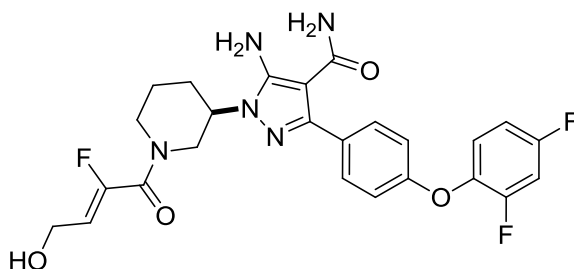


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-5-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 141), використовуючи (E)-4-фторбут-2-еноєву кислоту (Приклад 132, стадія 2). МС (М+Н) m/z 500. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ 7,55-7,45 (м, 3 H), 7,40-7,30 (м, 1 H), 7,15 (т, 1 H), 7,02 (д, 2 H), 6,80-6,70 (м, 2 H), 6,39 (д, 2 H), 5,15 (д, 1 H), 5,02 (д, 1 H), 4,60-4,00 (м, 3 H), 3,48 (т, 0,5 H), 3,07 (кв, 1 H), 2,76 (т, 0,5 H), 1,98 (шс, 2 H), 1,80-1,90 (м, 1 H), 1,47 (шс, 1 H).

Приклад 146

PF-06462536

5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2Z)-2-фтор-4-гідроксибут-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання (Z)-етил 2-фторбут-2-еноата. До перемішаної суспензії гідриду натрію (50% в мінеральному маслі, 11,3 г, 235,6 ммоль) в тетрагідрофурані (125 мл) додавали діетил оксалат (35,4 мл, 259,2 ммоль) і Етил 2-фторацетат (5 г, 47,1 ммоль). При ініціації реакції (реакційна суміш закипала), поволі додавали Етил 2-фторацетат (20 г, 188,5 ммоль) (для підтримки 40-45 °С) і цілу реакційну суміш нагрівали впродовж 3 годин при 60 °С. Реакційну суміш залишали до досягнення кімнатної температури і охолоджували до 0 °С. Додавали ацетальдегід (13,6 мл, 240,35 ммоль), і отриману суміш поволі доводили до крапки кипіння (80 °С) і продовжували кипіння ще 1 години. Після охолодження, її виливали у воду і екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар промивали 5% водним розчином карбонату натрію, водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (21 г, 68%) у вигляді коричневої рідини. ГХМС m/z 132. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 6,23-6,09 (м, 1 H). 4,35 (кв, 2 H), 1,79 (дд, 3 H), 1,37 (т, 3 H).

Стадія 2: отримання (Z)-етил 4-бром-2-фторбут-2-еноата. До перемішаного розчину (Z)-етил 2-фторбут-2-еноата (2 г, 15,15 ммоль) в тетрахлориді вуглецю (20 мл) додавали N-бромсукцинімід (2,98 г, 16,66 ммоль) і бензоїлпероксид (2,5 мг). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником і продовжували впродовж 6 годин. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували. Неочищений матеріал, отриманий таким чином, очищали колоночною хроматографією (1% етилацетат/гексан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,4 г, 13%) у вигляді жовтої рідини. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 6,41-6,30 (м, 1 H). 4,30 (кв, 2 H), 4,05 (дд, 2 H), 1,34 (т, 3 H).

Стадія 3: отримання (Z)-етил 4-ацетокси-2-фторбут-2-еноата. До перемішаного розчину (Z)-етил 4-бром-2-фторбут-2-еноата (2,5 г, 11,84 ммоль) в N,N-диметилформаміді (25 мл) додавали ацетатом натрію (1,94 г, 23,69 ммоль) і отриманий розчин нагрівали при 70 °С впродовж 6 годин. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури, розводили водою і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений продукт очищали колоночною хроматографією (2,5% етилацетат/гексан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,75 г, 33%) у вигляді жовтої рідини. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,26-6,14 (м, 1 H). 4,79 (дд, 2 H), 4,29 (кв, 2 H), 2,07 (с, 3 H), 1,34 (т, 3 H).

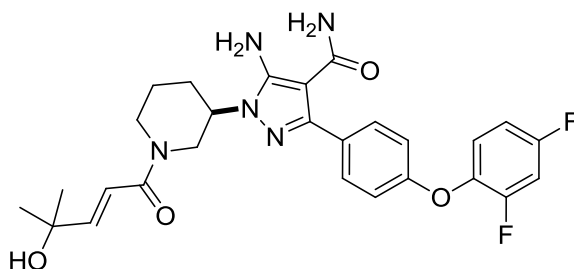
Стадія 4: отримання (Z)-2-фтор-4-гідроксибут-2-еноєвої кислоти. До розчину гідроксид-гідрату літію (0,99 г, 23,68 ммоль) у воді (12 мл) додавали розчин (Z)-етил 4-ацетокси-2-фторбут-2-еноата (1,5 г, 7,89 ммоль) в тетрагідрофурані (12 мл) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин. Реакційну суміш підкисляли 2N-HCl і екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки (0,45 г, 48%) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,45 (ш, с, 1 H), 6,18-6,06 (м, 1 H), 5,06 (шс, 1 H), 4,15 (м, 2 H).

Стадія 5: отримання 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2Z)-2-фтор-4-гідроксибут-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси) феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-5-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 141), використовуючи (Z)-2-фтор-4-гідроксибут-2-еноєву кислоту. МС (M+H) m/z 516. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55-7,45 (м, 3 H), 7,40-7,34 (м, 1 H), 7,15 (т, 1 H), 7,01 (д, 2 H), 6,40 (шс, 2 H), 5,66-5,50 (м, 1 H), 4,97 (т, 1 H), 4,27 (шс, 1 H), 4,10 (шс, 2 H), 4,00 (ш, 1 H), 3,55 (ш, 1 H), 3,00 (ш, 1 H), 1,98 (шс, 2 H), 1,95-1,80 (м, 1 H), 1,52 (шс, 1 H).

Приклад 147

PF-06457736

5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-4-гідрокси-4-метилпент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 1,1,1-трихлор-4-метилпент-3-ен-2-ола. До перемішаного розчину 3-метилбут-2-еналю (4 г, 47,55 ммоль) в безводному N,N-диметилформаміді (80 мл) додавали трихлороцетову кислоту (11,65 г, 71,32 ммоль) і трихлорацетат натрію (13,22 г, 71,32 ммоль) при кімнатній температурі. Через 3 години перемішування при кімнатній температурі, реакційну суміш розводили діетиловим етером (200 мл) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл). Обложнені тверді речовини фільтрували і промивали діетиловим етером (3x50 мл). об'єднані органічні шари знову промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2x50 мл), сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і фільтрували. Розчинник випаровували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,45-5,35 (м, 1 H), 4,11 (шс, 2 H), 1,73 (с, 3 H), 1,67 (с, 3 H).

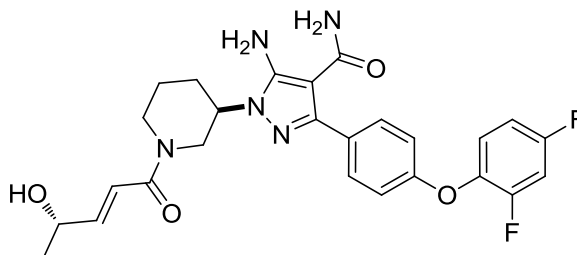
Стадія 2: отримання (E)-4-гідрокси-4-метилпент-2-енової кислоти. До перемішаного розчину 1,1,1-трихлор-4-метилпент-3-ен-2-ола (7 г, 34,39 ммоль) в суміші диметоксиетан:вода (4:3, 140 мл) додавали порошок NaOH (8,25 г, 206,38 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хв. і потім нагрівали при 55 °C впродовж 12 годин. Суміш залишали нагрітися до кімнатної температури, і надлишок диметоксиетану випаровували при зниженому тиску. Водну фазу, що залишилася, підкисляли до pH = 1 повільним додаванням 2N водного розчину HCl і екстрагували етилацетатом (2x 200 мл). Випаровування розчинника, після чого очищення хроматографією на силікагелевій колонці (15% EtOAc-гексан) дало вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,12 (д, 1 H), 6,03 (д, 1 H), 1,38 (с, 6 H).

Стадія 3: отримання 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфеноксифеніл)-1-((3R)-1-[(2E)-4-гідрокси-4-метилпент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфеноксифеніл)-1-((3R)-1-[(2E)-5-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 141), використовуючи (E)-4-гідрокси-4-метилпент-2-енову кислоту. МС (M+H) m/z 526. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55-7,45 (м, 3 H), 7,40-7,30 (м, 1 H), 7,15 (т, 1 H), 7,02 (д, 2 H), 6,80-6,65 (м, 1 H), 6,55-6,37 (м, 3 H), 4,83 (д, 1 H), 4,55-4,00 (м, 3 H), 3,42 (т, 0,5 H), 3,15-2,95 (м, 1 H), 2,75-2,65 (м, 0,5 H), 2,05-1,80 (м, 3 H), 1,47 (шс, 1 H), 1,20 (д, 6 H).

Приклад 148

PF-06458064

5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфеноксифеніл)-1-((3R)-1-[(2E,4S)-4-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання (E)-4-оксопент-2-енової кислоти. До суміші 2-оксооцтовою кислоти (11,17 г, 121,45 ммоль) і основного гідрохлориду морфоліну (15 г, 121,45 ммоль) перемішували в ацетоні (120 мл) при кімнатній температурі протягом години і потім кип'ятили із зворотним холодильником на протязі ще 16 годин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували під вакуумом, щоб прибрати надлишок ацетону. Неочищений залишок, отриманий таким чином, розчиняли у воді (100 мл) і водну фазу екстрагували 10% IPA в дихлорметані (5x 100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом натрію і фільтрували. Випаровування

розчинника дало вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини. Цей матеріал використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 13,06 (шс, 1 H), 6,79 (д, 1 H), 6,67 (д, 1 H), 2,33 (с, 3 H).

Стадія 2: отримання (Е)-4-гідроксипент-2-енової кислоти. До перемішаного розчину (Е)-4-оксипент-2-енової кислоти (7,6 г, 66,61 ммоль) в 10% водному гідрокарбонаті калію (133 мл) частинами додавали боргідрид калію (4,02 г, 74,60 ммоль) при 4-5 °С, і отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і підкисляли 6N водним розчином НСІ до рН = 5-6. Водну фазу екстрагували 10% IPA в дихлорметані (8x100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом натрію і фільтрували. Випаровування розчинника, після чого очищення, використовуючи колоночну хроматографію (1,5% метанол-дихлорметан) дало вказану в заголовку сполуку (5 г, 65%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 12,20 (шс, 1 H), 6,80 (дд, 1 H), 5,84 (дд, 1 H), 5,04 (шс, 1 H), 4,25-4,35 (м, 1 H), 1,15 (д, 3 H).

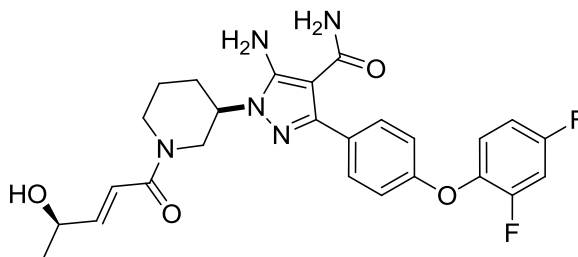
Стадія 3: отримання рац-5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E,4S)-4-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси) феніл]-1-((3R)-1-[(2E)-5-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 141), використовуючи (Е)-4-гідроксипент-2-еноєву кислоту. МС (М+Н) m/z 512. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,55-7,45 (м, 3 H), 7,40-7,30 (м, 1 H), 7,15 (т, 1 H), 7,02 (д, 2 H), 6,70-6,60 (м, 1 H), 6,60-6,50 (м, 1 H), 6,39 (шс, 2 H), 4,96 (д, 1 H), 4,55-4,00 (м, 4 H), 3,43 (т, 0,5 H), 3,10-3,05 (м, 1 H), 2,75-2,60 (м, 0,5 H), 2,00-1,75 (м, 3 H), 1,47 (шс, 1 H), 1,15 (шс, 3 H).

Стадія 4: отримання 5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-((3R)-1-[(2E,4S)-4-гідроксипент-2-еноїл]піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Рац-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-((3R)-1-((Е)-4-гідроксипент-2-еноїл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (Chiralcel OD-H, 20 x 250 мм, 5мкм, гексан, етанол, метанол, N,N-діізопропілетиламін (70:20:10:0,1), 18 мл/хв.). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 512. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 7,55-7,45 (м, 3 H), 7,40-7,30 (м, 1 H), 7,15 (т, 1 H), 7,02 (д, 2 H), 6,70-6,60 (м, 1 H), 6,60-6,50 (м, 1 H), 6,39 (д, 2 H), 4,96 (д, 1 H), 4,55-4,00 (м, 4 H), 3,43 (т, 0,5 H), 3,10-3,05 (м, 1 H), 2,75-2,60 (м, 0,5 H), 2,00-1,75 (м, 3 H), 1,47 (шс, 1 H), 1,15 (шс, 3 H).

Приклад 149

PF-06458065

5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-((R)-1-((R,E)-4-гідроксипент-2-еноїл) піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

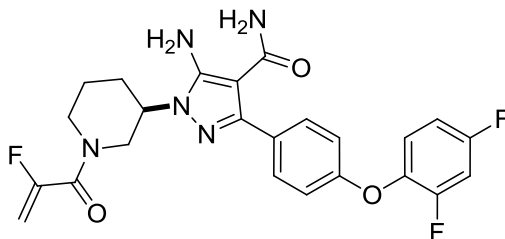


Рац-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-((3R)-1-((Е)-4-гідроксипент-2-еноїл)піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 148, стадія 3) хірально відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (Chiralcel OD-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, гексан, етанол, метанол, N,N-діізопропілетиламін (70:20:10:0,1), 18 мл/хв.). Виділення другого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку. МС (М+Н) m/z 512. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ 7,55-7,45 (м, 3 H), 7,40-7,30 (м, 1 H), 7,15 (т, 1 H), 7,02 (д, 2 H), 6,70-6,60 (м, 1 H), 6,60-6,50 (м, 1 H), 6,39 (шс, 2 H), 4,96 (д, 1 H), 4,55-4,00 (м, 4 H), 3,43 (т, 0,5 H), 3,10-3,05 (м, 1 H), 2,75-2,60 (м, 0,5 H), 2,00-1,75 (м, 3 H), 1,47 (шс, 1 H), 1,15 (шс, 3 H).

Приклад 150

PF-06458580

5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-(2-фторакилоїл)піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

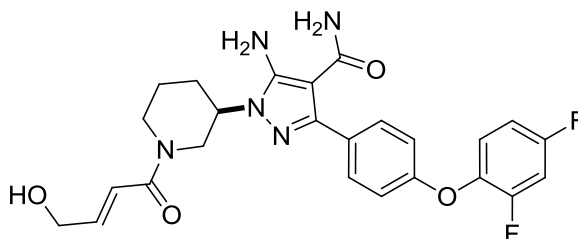


До розчину (R)-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (отриманому як описано в Прикладі 26, стадія 1) (200 мг, 0,48 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл) при 0 °C додавали гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію (235 мг, 0,53 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,22 мл, 1,21 ммоль) и 2-фторакрилову кислоту (43,6 мг, 0,48 ммоль). Через 30 хв., суміш виливали в воду/етилацетат та шари розділяли. Органічний шар висушували (Na₂SO₄) та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 1,57 (м, 1 H), 1,89 - 2,09 (м, 3 H), 2,97 (м, 0,5 H), 3,22 (м, 1 H), 3,61 (м, 0,5 H), 3,97 (м, 1 H), 4,13 - 4,42 (м, 2 H), 5,11 - 5,38 (м, 2 H), 6,45 (ш. с., 2 H), 7,00 - 7,09 (м, 2 H), 7,15 - 7,24 (м, 1 H), 7,42-7,38 (м, 1 H), 7,51 - 7,59 (м, 3 H). МС (M+H) m/z 486,1.

Приклад 151

PF-06281839

5-аміно-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1-[(3R)-1-[(2E)-4-гідроксибут-2-еноіл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

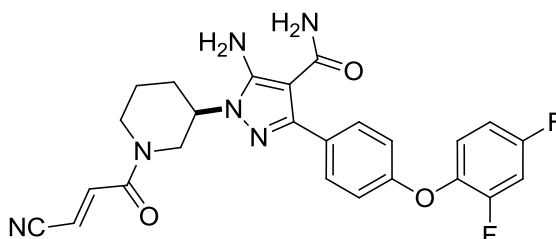


До розчину (R)-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (отриманому як описано в Прикладі 26, стадія 1) (100 мг, 0,24 ммоль), гексафторфосфату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (112 мг, 0,29 ммоль), (E)-4-гідроксибут-2-еноєвої кислоти (98 мг, 0,97 ммоль) в 2 мл N,N-диметилформаміду по краплям додавали N,N-діізопропілетиламін (0,13 мл, 0,73 ммоль). Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в воду/етилацетат та шари розділяли. Органічний екстракт висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ зі зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ млн.ч. 1,64 (д, J=12,88 Гц, 1 H) 1,97 (дт, J=13,64, 3,03 Гц, 1 H) 2,06 - 2,25 (м, 2 H) 2,76 - 2,95 (м, 0,5 H) 3,07 - 3,24 (м, 1 H) 3,52 - 3,71 (м, 0,5 H) 4,05 - 4,30 (м, 4 H) 4,37 - 4,72 (м, 1 H) 6,56 - 6,72 (м, 1 H) 6,75 - 6,93 (м, 1 H) 6,96 - 7,08 (м, 3 H) 7,10 - 7,32 (м, 2 H) 7,50 (д, J=8,34 Гц, 2 H). МС (M+H) m/z 498,2.

Приклад 152

PF-06463263

5-аміно-1-[(3R)-1-[(2E)-3-ціанопроп-2-еноіл]піперидин-3-іл]-3-[4-(2,4-дифторфенокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксамід

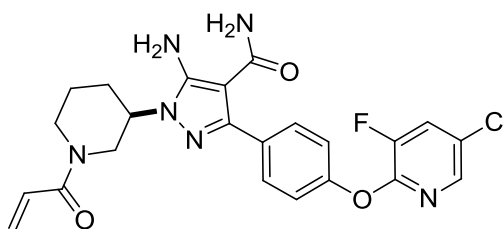


Розчин (R)-5-аміно-3-(4-(2,4-дифторфенокси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (отриманий як описано в Прикладі 26, стадія 1) (0,19 г, 0,468 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) охолоджували до -10 °С (лід-сіль). Додавали гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію (228 мг, 0,515 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (0,2 мл, 1,17 ммоль), після чого (Е)-3-ціаноакрилову кислоту (получений як описано в Прикладі 135, стадія 2) (50 мг, 0,515 ммоль), и суміш перемішували при -10 °С протягом додаткових 30 хв. Реакційну суміш розводили водою и екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували. Неочищений продукт очищали препаративною ТШХ (5% MeOH-дихлорметан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (80 мг, 35%) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 493,4. ¹Н ЯМР (400 мГц, DMSO-d₆) δ 1,46 (м, 1 Н), 1,82 (м, 1 Н), 1,96 (м, 2 Н), 2,86 (м, 0,5 Н), 3,07-3,13 (м, 1 Н), 3,48-3,53 (м, 0,5 Н), 3,98-4,42 (м, 3 Н), 6,37 (м, 2 Н), 6,49 (дд, 1 Н), 6,98-7,00 (м, 2 Н), 7,12 (т, 1 Н), 7,29-7,34 (м, 1 Н), 7,42-7,48 (м, 3 Н), 7,75-7,84 (м, 1 Н).

Приклад 153

PF-06444661

1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-{4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1Н-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання 4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)бензойної кислоти. До перемішаного розчину 4-гідроксибензойної кислоти (200 г, 1,45 моль) в N,N-диметилформаміді (3,25 л) додавали імідазол (595 г, 8,67 моль), після чого трет.-бутил диметилсиліл хлорид (327 г, 2,17 моль) при 0 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш виливали на роздрібнюваний лід і екстрагували етилацетатом (2 x 2 л). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 x 1 л), після чого сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колоночною хроматографією в гексані з отриманням вказаної в заголовку сполуки (170 г, 47 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 мГц, CDCl₃): 7,96-7,98 (д, J = 8,68 Гц, 2 Н), 6,86-6,88 (д, J = 8,68 Гц, 2 Н), 0,98 (с, 9 Н), 0,23 (с, 6 Н).

Стадія 2: отримання 2-((4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)(метокси) метиле) малонітрилу. До перемішаної суспензії гідриду натрію (60%, 22,8 г, 0,95 моль) в 600 мл тетрагідрофурану, додавали малонітрил (31,4 г, 0,47 моль, розчинений в 600 мл тетрагідрофурану) при 0 °С. Отриману суспензію перемішували при 0 °С протягом години. Іншу 3-горлу колбу з круглим дном заповнювали 4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси) бензойною кислотою (120 г, 0,47 моль розчинені в 1200 мл тетрагідрофурану), після чого N-метилморфоліном (52,9 мл, 0,47 моль) і ізобутил-хлорформіатом (61,94 мл, 0,47 моль, розчинені в 600 мл тетрагідрофурану) при -30 °С. Отриману білу суспензію перемішували при -30 °С протягом години. Цю суспензію хлорангіриду поволі додавали (за допомогою канюлі) при 0 °С до перемішаної суспензії NaNH. Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Диметилсульфат (135,9 мл, 1,4 моль) додавали до суспензії при кімнатній температурі, і отриману реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 16 годин. Реакційну суміш виливали на роздрібнюваний лід і екстрагували етилацетатом (2 x 2 л). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 x 1 л), після чого сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки (76 г, 61 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 315,6. ¹Н ЯМР (400 мГц, CDCl₃) ? 7,43 (д, J = 8,68 Гц, 2 Н), 6,95 (д, J = 11,4 Гц, 2 Н), 3,95 (с, 3 Н), 0,98 (с, 9 Н), 0,24 (с, 6 Н).

Стадія 3: отримання бензил 3-(5-аміно-3-(4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. До перемішаного розчину 2-((4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)(метокси)метиле) малонітрилу (76 г, 0,24 моль) в етанолі (760 мл) додавали бензил 3-гідразинілпіперидин-1-карбоксилат (Приклад 1, Стадія 8) (68,9 г, 0,24 моль), після чого триетиламін (37 мл, 0,26 моль) при кімнатній температурі. Отриману

реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 16 годин та потім концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили водою (500 мл) и екстрагували етилацетатом (2 x 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (500 мл), після чого сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували при пониженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки (102 г, 89 %) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 532. ¹H ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ 7,76 (д, J = 8,48 Гц, 2 Н), 7,31-7,38 (м, 5 Н), 6,86 (д, J = 8,48 Гц, 2 Н), 5,10-5,18 (м, 2 Н), 4,44 (м, 1 Н), 4,28 (м, 1 Н), 4,16 (м, 1 Н), 3,82 (м, 1 Н), 3,2 (м, 1 Н), 2,83-2,90 (т, J = 12 Гц, 1 Н), 2,25 (м, 1 Н), 2,09-2,12 (м, 1 Н), 1,88 (м, 1 Н), 0,97 (с, 9 Н), 0,20 (с, 6 Н).

Стадія 4: отримання бензил 3-(5-ацетамідо-3-(4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату. До перемішаного розчину бензил 3-(5-аміно-3-(4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (120 г, 0,19 моль) в дихлорметані (1,2 л) додавали триетиламін (133 мл, 0,96 моль), після чого по краплях додавали ацетилхлорид (78,5 мл, 1,9 моль) при 0 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хв. і потім при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Реакційну суміш розводили холодною водою (500 мл). Отриманий водний шар екстрагували дихлорметаном (2 x 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (500 мл), після чого сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці (30% етилацетат/гексан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (100 г). МС (М+Н) m/z 574. ¹H ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ 7,79 (д, J = 8,48 Гц, 2 Н), 7,33 (м, 5 Н), 6,88 (д, J = 8,48 Гц, 2 Н), 5,11 (с, 2 Н), 4,03-4,24 (м, 3 Н), 3,31-3,32 (м, 2 Н), 2,90 (т, J = 12 Гц, 1 Н), 2,21 (м, 5 Н), 1,88 (м, 1 Н), 0,97 (с, 9 Н), 0,20 (с, 6 Н).

Стадія 5: отримання бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. До перемішаного розчину бензил 3-(5-ацетамідо-3-(4-((трет.-бутилдиметилсиліл)окси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (165 г, 0,35 моль) в суміші метанол:вода (4:1, 2,8 л) додавали LiOH·H₂O (43,8 г, 1,04 моль) при 0 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок розчиняли у воді (1 л) і нейтралізували 1N HCl (1,8 л) до pH 6,5. Обложену тверду речовину фільтрували, промивали водою (500 мл x 2), після чого гексаном і висушували у вакуумі. Тверду речовину розчиняли в етилацетаті (1 л) і промивали водою (2 x 500 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки (104 г) у вигляді жовтуватої твердої речовини. МС (М+Н) m/z 460. ¹H ЯМР (400 мГц, CDCl₃) δ 10,48 (с, 1 Н), 9,83 (с, 1 Н), 7,67 (д, J = 8,48 Гц, 2 Н), 7,33 (м, 5 Н), 6,87 (д, J = 8,48 Гц, 2 Н), 5,06 (с, 2 Н), 4,23 (шс, 1 Н), 4,05 (м, 1 Н), 3,90 (м, 1 Н), 3,00 (т, J = 11,0 Гц, 1 Н), 2,17 (с, 3 Н), 2,0 (м, 1 Н), 1,87 (м, 1 Н), 1,51 (м, 1 Н).

Стадія 6: отримання (R)-бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. Рац-бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилат хіральньо відокремлювали за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (ChiralPak AS-H, 50 x 250 мм, 86/14, CO₂/метанол, 235 мл/хв. швидкість потоку). Виділення першого елюйованого ізомеру дало вказану в заголовку сполуку.

Стадія 7: отримання (R)-бензил 3-(5-ацетамідо-3-(4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. Розчин (R) -бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (1 г, 2,2 ммоль), карбонату цезію (1,06 г, 3,3. моль), 5-хлор-2,3-дифторпіридина (369 мг, 2,4 ммоль) в ДМСО (7,25 мл) нагрівали до 80 °С впродовж 3 годин. Реакційну суміш розділяли між водою і етилацетатом. Органічний шар висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/дихлорметан) з отриманням 0,86 г вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 10,57 (ш. с., 1 Н), 8,26 (дд, J=9,85, 2,20 Гц, 1 Н), 8,10 (д, J=2,26 Гц, 1 Н), 7,84 - 7,91 (м, 2 Н), 7,25 - 7,42 (м, 7 Н), 5,07 (ш. с., 2 Н), 4,30 (ш. с., 1 Н), 4,04 - 4,15 (м, 1 Н), 3,90 (ш. с., 1 Н), 3,04 (т, J=11,04 Гц, 1 Н), 2,15 (ш. с., 3 Н), 2,04 (д, J=5,02 Гц, 2 Н), 1,89 (ш. с., 1 Н), 1,46 - 1,61 (м, 1 Н)

Стадія 8: отримання (R)-5-аміно-3-(4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. (R)-бензил 3-(5-ацетамідо-3-(4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси)феніл)-4-ціано-1Н-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилат (860 мг, 1,46 ммоль) розчиняли в 80% сірчаній кислоті (20 мл) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш виливали на лід і концентрований гідроксид амонію поволі додавали до досягнення pH 10. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 мГц,

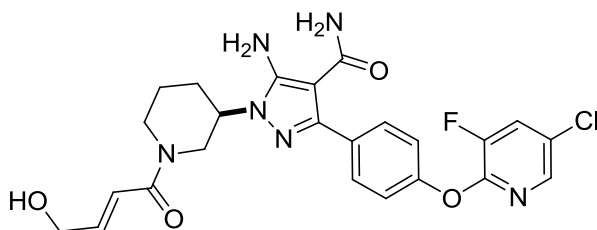
ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,25 (дд, J=9,9, 2,1 Гц, 1 H), 8,08 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 7,51 - 7,56 (м, 2 H), 7,24 - 7,29 (м, 2 H), 7,06 (м, 2 H), 6,31 (с, 2 H), 4,03 - 4,13 (м, 2 H), 3,00 (дд, J=11,7, 3,5 Гц, 1 H), 2,87 (д, J=12,1 Гц, 1 H), 2,74 - 2,83 (м, 1 H), 2,36 - 2,47 (м, 1 H), 1,85 - 1,95 (м, 2 H), 1,70 (м, 1 H), 1,43 - 1,57 (м, 1 H)

5 Стадія 9: отримання 1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-{4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1H-піразол-4-карбоксаміду. Діізопропіламін (0,61 мл, 3,5 ммоль) додавали до розчину (R)-5-аміно-3-(4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (600 мг, 1,4 ммоль), гексафторфосфата (бензотріазол-1-ілокси) тріс(диметиламіно) фосфонію (691 мг, 1,5 ммоль) і акрилової кислоти (0,11 мл, 1,5 ммоль) в
10 N,N-диметилформаміді (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 мін і потім очищали за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. МС (M+H) m/z 485. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,25 (дд, J=9,91, 2,26 Гц, 1 H), 8,09 (д, J=2,26 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=6,27 Гц, 2 H), 7,24 - 7,29 (м, 2 H), 6,77 - 6,91 (м, 1 H), 6,40 (ш. с., 2 H), 6,05 - 6,18 (м, 1 H), 5,61 - 5,74 (м, 1 H), 4,52 (д, J=10,04 Гц, 1 H),
15 4,01 - 4,38 (м, 2 H), 3,43 - 3,53 (м, 1 H), 3,01 - 3,13 (м, 1 H), 2,72 - 2,79 (м, 1 H), 1,81 - 2,05 (м, 3 H), 1,47 (ш. с., 1 H).

Приклад 154

PF-06456514

20 5-аміно-3-{4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-гідроксибут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

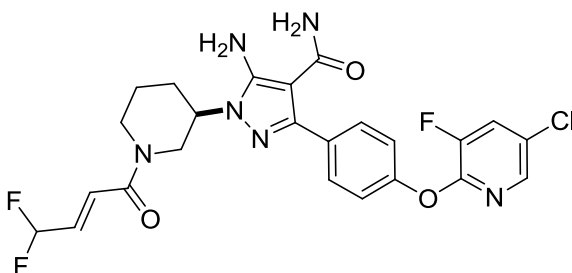


25 Розчин (R)-5-аміно-3-(4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду у N,N-диметилформаміді (2 мл) охолоджували до 0 °C і додавали гексафторфосфат (бензотріазол-1-ілокси) тріс(диметиламіно) фосфонію (265 мг, 0,6 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,21 мл, 1,2 ммоль) і (E)-4-гідроксибут-2-еноєву кислоту (61,3 мг, 0,6 ммоль). Через 30 хв., реакцію виливали у воду/етилацетат, і шари розділяли. Органічний шар висушували (Na₂SO₄) і видаляли розчинник. Неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ
30 із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки (50 мг). МС (M+H) m/z 515.

Приклад 155

PF-06458084

35 5-аміно-3-{4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-дифторбут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід



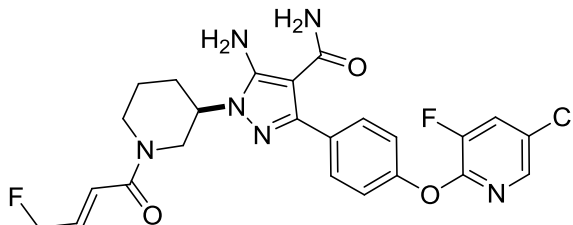
40 Гексафторфосфат (бензотріазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію (274 мг, 0,62 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,24 мл, 1,4 ммоль) і (E)-4,4-дифторбут-2-еноєву кислоту (отриману як описано в Прикладі 133, стадія 3) (100 мг, 0,82 ммоль) додавали до розчину (R)-5-аміно-3-(4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (0,32 г, 0,745 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) при -10 °C. Через 15 хв., реакцію розводили сумішшю вода/етилацетат. Шари розділяли, та органічний екстракт промивали сольовим розчином, висушували (Na₂SO₄) та концентрували. Неочищений продукт очищали
45 хроматографією на силікагелевій колонці (3,5% MeOH/дихлорметан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (120 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ 1,49 (м, 1 H), 1,87-2,32 (м, 3 H),

2,83 (т, 0,5 Н), 3,09-3,17 (м, 1 Н), 3,52-3,58 (м, 0,5 Н), 3,99-4,49 (м, 3 Н), 6,39 6,68 (м, 4 Н), 7,13-7,21 (м, 1 Н), 7,27 (д, 2 Н), 7,53-7,56 (м, 2 Н), 8,08 (д, 1 Н), 8,25 (дд, 1 Н). МС (М+Н) m/z 535.

Приклад 156

PF-06457776

- 5 5-аміно-3-{4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-{(3R)-1-[(2E)-4-фторбут-2-еноіл]піперидин-3-іл}-1H-піразол-4-карбоксамід

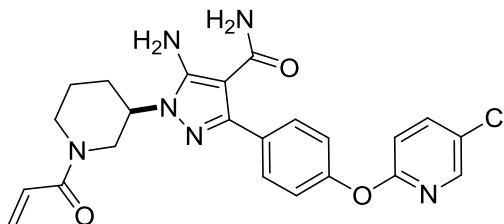


- 10 Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-{4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-{(3R)-1-[(2E)-4,4-дифторбут-2-еноіл]піперидин-3-іл}-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 155), використовуючи (E)-4-фторбут-2-еноєву кислоту (отриману як описано в Прикладі 132, стадія 2). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (дд, 1 Н), 8,08 (д, 1 Н), 7,55 (д, 2 Н), 7,27 (д, 2 Н), 6,67-6,77 (м, 2 Н), 6,38 (ш с, 2 Н), 5,10 (дд, 2 Н), 4,18-4,52 (м, 2 Н), 4,05 (м, 1 Н), 3,52 (т, 0,5 Н), 3,04-3,12 (м, 1 Н), 2,79 (т, 0,5 Н), 1,84-1,99 (м, 2 Н), 1,48 (м, 1 Н). МС (М+Н) m/z 517.

Приклад 157

PF-06452583

- 15 1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1H-піразол-4-карбоксамід



- 25 Стадія 1: отримання (R)-бензил 3-(5-ацетамідо-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-4-ціано-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. 5-Хлор-2-фторпіридин (237 мг, 1,80 ммоль) і Cs₂CO₃ (1,95 г, 5,99 ммоль) додавали до розчину (R)-бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (отриманого як описано в Прикладі 153, стадія 6) (500 мг, 1,20 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл). Реакційну суміш потім нагрівали до 100 °С впродовж 30 хв. в мікрохвильовій печі, після чого розводили водою і екстрагували в етилацетаті (3 x 5 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі, і очищали хроматографією на силікагелевій колонці з отриманням вказаної в заголовку сполуки (300 мг, 44%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ млн.ч. 8,10 - 8,18 (м, 1 Н), 7,93 (д, J=8,78 Гц, 2 Н), 7,66 (дд, J=8,66, 2,64 Гц, 1 Н), 7,33 (с, 5 Н), 7,11 - 7,20 (м, 2 Н), 6,90 (д, J=8,78 Гц, 1 Н), 5,12 (с, 2 Н), 4,27 (д, J=11,04 Гц, 1 Н), 4,08 - 4,20 (м, 2 Н), 3,18 - 3,43 (м, 1 Н), 2,91 (т, J=11,92 Гц, 1 Н), 2,21 (с, 2 Н), 1,83 - 1,95 (м, 1 Н), 1,48 - 1,68 (м, 1 Н).

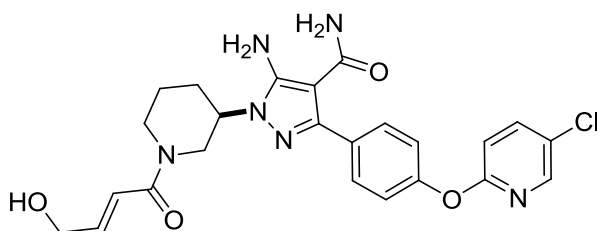
- 35 Стадія 2: отримання (R)-5-аміно-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. (R)-Бензил 3-(5-ацетамідо-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-4-ціано-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,53 ммоль) додавали порціями впродовж 10 мін до перемішаного розчину концентрованої сірчаної кислоти (6 мл) при 0 °С. Реакційну суміш потім перемішували при 30 °С впродовж 16 годин, після чого охолоджували до 0 °С. Концентрований гідроксид амонію акуратно додавали до рН = 7, забезпечуючи температуру, що не перевищує 5 °С. Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 5 мл), і об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ млн.ч.: 8,19 - 8,27 (м, 1 Н), 7,91 - 8,02 (м, 1 Н), 7,48 - 7,56 (м, 2 Н), 7,19 - 7,22 (м, 2 Н), 7,16 (с, 1 Н), 6,32 (с, 2 Н), 4,03 - 4,16 (м, 1 Н), 3,31 (ш. с., 1 Н), 3,01 (дд, J=11,8, 3,5 Гц, 1 Н), 2,87 (д, J=12,3 Гц, 1 Н), 2,79 (дд, J=11,5, 10,3 Гц, 1 Н), 2,38 - 2,48 (м, 1 Н), 1,81 - 1,96 (м, 2 Н), 1,71 (д, J=13,1 Гц, 1 Н), 1,42 - 1,57 (м, 1 Н).

Стадія 3: отримання 1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1H-піразол-4-карбоксаміду. Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-{4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 153), використовуючи (R)-5-аміно-3-(4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,30 (д, J=2,34 Гц, 1 H), 8,04 (дд, J=8,59, 2,73 Гц, 1 H), 7,53 - 7,65 (м, 2 H), 7,28 (д, J=8,20 Гц, 2 H), 7,21 (д, J=8,59 Гц, 1 H), 6,79 - 6,98 (м, 1 H), 6,41 - 6,49 (м, 2 H), 6,06 - 6,26 (м, 1 H), 5,60 - 5,80 (м, 1 H), 4,05 - 4,61 (м, 3 H), 3,47 - 3,60 (м, 0,5 H), 3,05 - 3,20 (м, 1 H), 2,71 - 2,87 (м, 0,5 H), 1,83 - 2,12 (м, 3 H), 1,54 (ш. с., 1 H). МС (M+H) m/z 467.

Приклад 158

PF-06456515

5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-гідроксибут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

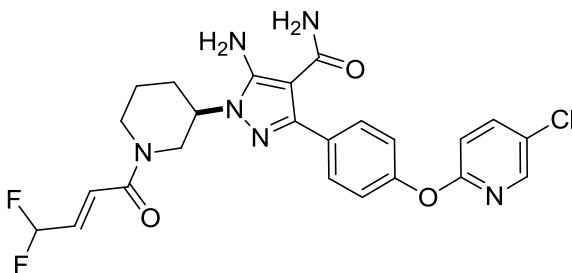


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-{4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-гідроксибут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 154), використовуючи (R)-5-аміно-3-(4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 157, Стадія 2) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,30 (д, J=2,34 Гц, 1 H), 8,04 (дд, J=8,59, 2,73 Гц, 1 H), 7,53 - 7,65 (м, 2 H), 7,28 (д, J=8,20 Гц, 2 H), 7,21 (д, J=8,59 Гц, 1 H), 6,79 - 6,98 (м, 1 H), 6,41 - 6,49 (м, 2 H), 6,06 - 6,26 (м, 1 H), 5,60 - 5,80 (м, 1 H), 4,05 - 4,61 (м, 3 H), 3,47 - 3,60 (м, 0,5 H), 3,05 - 3,20 (м, 1 H), 2,71 - 2,87 (м, 0,5 H), 1,83 - 2,12 (м, 3 H), 1,54 (ш. с., 1 H). МС (M+H) m/z 467.

Приклад 159

PF-06458083

5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-дифторбут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

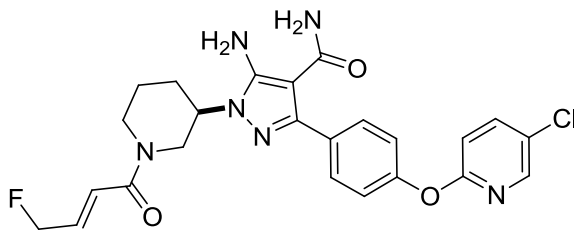


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-{4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-дифторбут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 155), використовуючи (R)-5-аміно-3-(4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 157, Стадія 2) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (д, 1 H), 7,99 (дд, 1 H), 7,53 (т, 2 H), 7,21 (д, 2 H), 7,18 (м, 1 H), 7,15 (д, 1 H), 6,52-6,60 (м, 2 H), 6,37-6,42 (м, 2 H), 4,19-4,49 (м, 2 H), 3,99-4,08 (м, 1 H), 3,55 (дд, 0,5 H), 3,05-3,17 (м, 1 H), 2,86 (м, 0,5 H), 1,99 (м, 2 H), 1,86-1,90 (м, 1 H), 1,50 (м, 1 H). МС (M+H) m/z 517.

Приклад 160

PF-06458083

5-аміно-3-{4-[(5-хлорпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-дифторбут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксамід

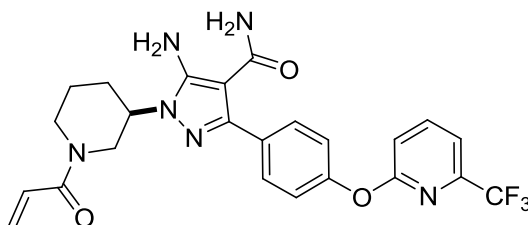


Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-3-{4-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)окси]феніл}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-фторбут-2-еноїл]піперидин-3-іл]-1H-піразол-4-карбоксаміде (Приклад 156), використовуючи (R)-5-аміно-3-(4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)феніл)-1-(піперидин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід (отриманий як описано в Прикладі 157, Стадія 2) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (д, 1 H), 7,98 (дд, 1 H), 7,54 (д, 2 H), 7,21 (д, 2 H), 7,15 (д, 1 H), 6,74 (д, 2 H), 6,40 (д, 2 H), 5,10 (дд, 2 H), 4,18-4,52 (м, 2 H), 4,06 (м, 1 H), 3,51 (т, 0,5 H), 3,08 (кв, 1 H), 2,79 (т, 0,5 H), 1,99 (м, 2 H), 1,86 (д, 1 H), 1,48 (м, 1 H). МС (M+H) m/z 499.

Приклад 161

PF-06442593

1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-(4-[[6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



Стадія 1: отримання (R)-бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-((6-(трифторметил) піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату. 2-Хлор-6-(трифторметил)піридин (11,4 г, 62,6 ммоль) і Cs₂CO₃ (55,6 г, 171 ммоль) додавали до розчину (R)-бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-гідроксифеніл)-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (отриманого як описано в Прикладі 153, стадія 6) (26,2 г, 56,9 ммоль) в ДМСО (60 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110 °С впродовж 3 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш виливали у воду/етилацетат і шари розділяли. Органічний шар висушували (Na₂SO₄) і розчинник випаровували з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,16 (т, J=7,91 Гц, 1 H), 7,85 - 7,95 (м, 2 H), 7,68 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,23 - 7,44 (м, 8 H), 5,07 (ш. с., 2 H), 4,30 (ш. с., 1 H), 4,09 (д, J=12,05 Гц, 1 H), 3,91 (ш. с., 1 H), 3,41 (с, 1 H), 3,04 (т, J=10,67 Гц, 1 H), 1,82 - 2,19 (м, 7 H), 1,54 (ш. с., 1 H). МС (M+H) m/z 605,4.

Стадія 2: отримання (R)-5-аміно-3-(4-((6-(трифторметил) піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. У колбу з круглим дном, що містить (R) -бензил 3-(5-ацетамідо-4-ціано-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилат (26 г, 43 ммоль), поволі додавали по краплях 80% сірчану кислоту (160 мл) при кімнатній температурі. Після завершення додавання реакцію нагрівали до 40 °С впродовж 3 годин. Суміш потім охолоджували до 0 °С і до суміші додавали лід. Розчин потім нейтралізували повільним додаванням концентрованого гідроксиду амонію. Отриману суспензію екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, висушували (Na₂SO₄) і концентрували з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d₆) δ млн.ч. 8,15 (т, J=8,00 Гц, 1 H), 7,68 (д, J=7,41 Гц, 1 H), 7,54 - 7,61 (м, 2 H), 7,34 - 7,40 (м, 1 H), 7,25 - 7,31 (м, 2 H), 7,03 - 7,20 (м, 2 H), 6,35 (с, 2 H), 4,09 - 4,18 (м, 1 H), 3,72 - 3,90 (м, 1 H), 3,03 (дд, J=11,71, 3,90 Гц, 1 H), 2,77 - 2,93 (м, 2 H), 2,37 - 2,50 (м, 1 H), 1,88 - 1,98 (м, 2 H), 1,68 - 1,77 (м, 1 H), 1,45 - 1,58 (м, 1 H). МС (M+H) m/z 447,3.

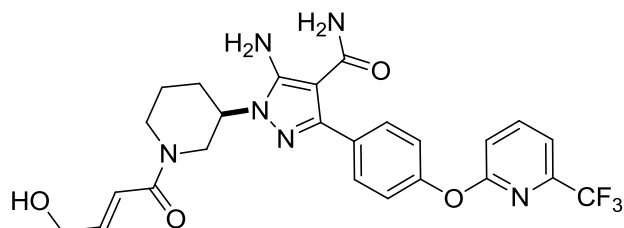
Стадія 3: отримання 1-[(3R)-1-акрилоїлпіперидин-3-іл]-5-аміно-3-(4-[[6-(трифторметил) піридин-2-іл]окси]феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду. Гексафторфосфат (бензотріазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію (5,45 г, 12,3 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (5,10 мл, 28,0 ммоль) і потім акрилову кислоту (0,85 мл, 12,3 ммоль) додавали до розчину (R)-5-аміно-1-(піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (5,0 г, 11,2 ммоль) у N,N-диметилформаміді (35 мл) при 0 °С. Через 15 хв., реакційну суміш

вливали у воду/етилацетат, і шари розділяли. Органічний шар висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400 мГц, DMSO-d_6) δ млн.ч. 8,15 (т, $J=8,00$ Гц, 1 H), 7,49 - 7,77 (м, 3 H), 7,19 - 7,44 (м, 3 H), 6,73 - 7,02 (м, 1 H), 6,42 (ш. с., 2 H), 6,13 (т, $J=19,51$ Гц, 1 H), 5,55 - 5,80 (м, 1 H), 3,90 - 4,69 (м, 3 H), 3,50 (д, $J=11,32$ Гц, 1 H), 2,98 - 3,21 (м, 1 H), 2,76 (ш. с., 1 H), 2,02 (ш. с., 1 H), 1,87 (д, $J=12,10$ Гц, 1 H), 1,23 - 1,60 (м, 1 H). МС ($M+H$) m/z 501,3.

Приклад 162

PF-06455950

5-аміно-1-((3R)-1-((2E)-4-гідроксибут-2-еноїл)піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

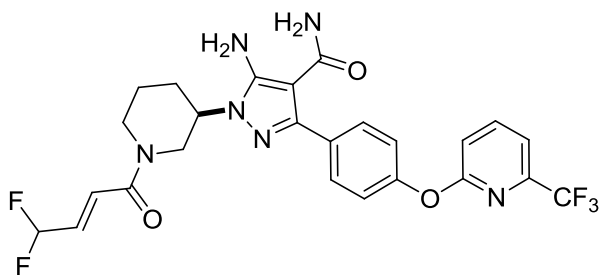


N,N -діізопропілетиламін (0,13 мл, 0,72 ммоль) додавали по краплях до розчину (R)-5-аміно-1-(піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (отриманого як описано в Прикладі 161, стадія 2) (108 мг, 0,24 ммоль), гексафторфосфату О-(бензотріазол-1-іл)- N,N,N',N' -тетраметилуронію (112 мг, 0,29 ммоль) і (E)-4-гідроксибут-2-енової кислоти (98,7 мг, 0,96 ммоль) в DMF (2 мл). Через 14 годин, реакцію виливали у воду/етилацетат і шари розділяли. Органічний шар висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (600 мГц, DMSO-d_6) δ млн.ч. 7,71 (д, $J=7,47$ Гц, 1 H), 7,63 (д, $J=8,35$ Гц, 2 H), 7,41 (д, $J=8,35$ Гц, 1 H), 7,28 - 7,35 (м, 2 H), 6,71 - 6,85 (м, 2 H), 6,65 (т, $J=13,62$ Гц, 1 H), 6,46 (д, $J=14,50$ Гц, 2 H), 4,97 - 5,10 (м, 1 H), 4,59 (ш. с., 1 H), 4,44 (ш. с., 1 H), 4,04 - 4,32 (м, 4 H), 3,56 (ш. с., 1 H), 3,12 (д, $J=12,74$ Гц, 1 H), 2,73 (ш. с., 1 H), 1,96 - 2,11 (м, 1 H), 1,90 (ш. с., 1 H), 1,53 (ш. с., 1 H). МС ($M+H$) m/z 531,1.

Приклад 163

PF-06458076

5-аміно-1-((3R)-1-((2E)-4,4-дифторбут-2-еноїл)піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід

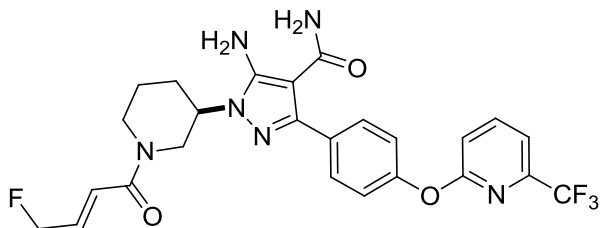


Гексафторфосфат (бензотріазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно) фосфонію (163,4 мг, 0,37 ммоль), N,N -діізопропілетиламін (0,15 мл, 0,85 ммоль) і (E)-4,4-дифторбут-2-еноєву кислоту (отриману як описано в Прикладі 133, стадія 3) (45 мг, 0,37 ммоль) додавали до розчину (R)-5-аміно-1-(піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (отриманого як описано в Прикладі 161, стадія 2) (150 мг, 0,34 ммоль) в N,N -диметилформаміді (3 мл). Через 30 хв., реакцію виливали в воду/етилацетат. Шари розділяли та органічний шар промивали сольовим розчином, висушували (Na_2SO_4) та концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелевій колонці (3% MeOH /дихлорметан) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (70 мг, 38%). ^1H ЯМР (400 мГц, DMSO-d_6) δ млн.ч. 8,13 (т, 1 H), 7,66 (д, 1 H), 7,56 (т, 2 H), 7,36 (д, 1 H), 7,27 (д, 2 H), 7,13-7,25 (м, 1 H), 6,30-6,80 (м, 4 H), 3,95-4,55 (м, 3 H), 3,57 (дд, 0,5 H), 3,14 (т, 1 H), 2,78 (м, 0,5 H), 2,07 (шс, 2 H), 1,75-1,95 (м, 1 H), 1,49 (шс, 1 H). МС ($M+H$) m/z 551.

Приклад 164

PF-06457680

5-аміно-1-((3R)-1-((2E)-4-фторбут-2-еноїл)піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



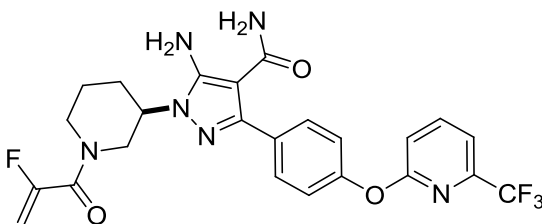
5

Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-1-((3R)-1-((2E)-4,4-дифторбут-2-еноїл)піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (Приклад 163), використовуючи (E)-4-фторбут-2-еноєву кислоту (отриману як описано в Прикладі 132, Стадія 2) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. 1H ЯМР (400 мГц, ДМСО-d6) δ млн.ч. 1,48 (шс, 1 H), 1,80-1,90 (м, 1 H), 1,99 (шс, 2 H), 2,76 (т, 0,5 H), 3,08 (т, 1 H), 3,52 (т, 0,5 H), 4,00-4,60 (м, 3 H), 5,04 (д, 1 H), 5,15 (д, 1 H), 6,40 (шс, 2 H), 6,65-6,80 (м, 2 H), 7,27 (д, 2 H), 7,36 (д, 1 H), 7,57 (д, 2 H), 7,66 (д, 1 H), 8,13 (т, 1 H). МС (М+Н) m/z 533.

Приклад 165

PF-06458578

5-аміно-1-((3R)-1-(2-фторакрилоїл)піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



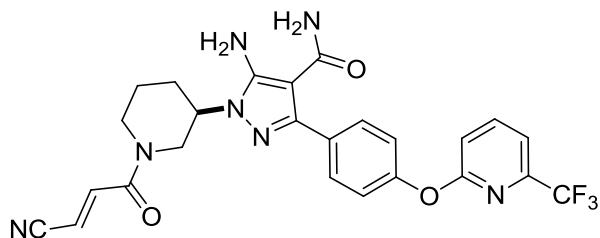
20

Гексафторфосфат (бензотріазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію (218 мг, 0,49 ммоль), діізопропіламін (0,2 мл, 1,12 ммоль) і 2-фторакрилову кислоту (40,3 мг, 0,45 ммоль) додавали до розчину (R)-5-аміно-1-(піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (отриманого як описано в Прикладі 161, стадія 2) (200 мг, 0,45 ммоль) у N,N-диметилформаміді (3 мл) при 0 °С. Через 30 хв., суміш виливали у воду/етилацетат і шари розділяли. Органічний шар висушували (Na₂SO₄) і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ із зворотною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки. 1H ЯМР (600 мГц, ДМСО-d6) δ млн.ч. 8,18 (т, J=7,69 Гц, 1 H), 7,70 (д, J=7,47 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=8,35 Гц, 2 H), 7,41 (д, J=8,35 Гц, 1 H), 7,27 - 7,34 (м, 2 H), 6,45 (с, 2 H), 5,31 (ш. с., 1 H), 5,11 - 5,26 (м, 2 H), 4,10 - 4,44 (м, 3 H), 3,79 - 4,06 (м, 1 H), 3,66 (м, 1 H), 3,26 (м, 1 H), 2,96 (м., 1 H), 2,07 (м, 1 H), 1,95 (д, J=12,30 Гц, 1 H), 1,58 (м, 1 H). МС (М+Н) m/z 519,1.

Приклад 166

PF-06463267

5-аміно-1-((3R)-1-((2E)-3-ціанопрор-2-еноїл)піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-карбоксамід



40

Вказану в заголовку сполуку отримували аналогічно 5-аміно-1-((3R)-1-((2E)-4,4-дифторбут-2-еноїл)піперидин-3-іл)-3-(4-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)феніл)-1H-піразол-4-

карбоксамідк (Приклад 166), використовуючи (Е)-3-ціаноакрилову кислоту (отриману як описано в Прикладі 135, Стадія 2) з отриманням вказаної в заголовку сполуки. ¹H ЯМР (400 мГц, ДМСО-
d6) δ млн.ч. 8,14 (т, 1 H), 7,83 (т, 1 H), 7,66 (д, 1 H), 7,55-7,58 (м, 2 H), 7,36 (д, 1 H), 7,26-7,29 (м, 2
H), 6,52 (дд, 1 H), 6,37-6,41 (м, 2 H), 4,07-4,48 (м, 3 H), 3,58 (дд, 0,5 H), 3,14-3,20 (м, 1 H), 2,90 (т,
5 0,5 H), 2,01 (м, 2 H), 1,85 (м, 1 H), 1,49 (м, 1 H). МС (M+H) m/z 526,4.

Приклад 167

Фармакологія In Vitro

Аналіз LanthaScreen людською ТКБ

- 10 Аналізи TR-FRET LanthaScreen здійснювали інкубацією серії розведень концентрацій
інгібітору з 50 мкМ АТФ, 100 нМ пептидного субстрату FAM-Srctide (5FAM-GEEPLYWSFPAKKK-
NH₂, SEQ ID NO: 1, Molecular Devices, RP7595) і 70 пМ людської непроцесованої ТКБ
(експресованої в клітинах комах Sf9 і очищеної на місці). Аналізи здійснювали з і без
попередньої інкубації інгібіторів з ферментом впродовж 60 хв. перед початком кіназної реакції
15 шляхом додавання АТФ і пептидного субстрату. Зразки, що містять фермент, але що не
включають інгібітор, брали для визначення максимальної тривалості реакції. Зразки, що не
містять фермент, були негативним контролем. Реакційні суміші з кіназою інкубували при
кімнатній температурі впродовж 60 хв. перед зупинкою кіназної активності шляхом додавання
15 мМ EDTA. Об'єм пептидного фосфорилування за допомогою ТКБ виявляли, використовуючи
тербій-кон'юговане анти-фосфо-тирозин антитіло (Tb-PT66 антитіло, Invitrogen # PV3557).
20 Фосфорилування пептидного субстрату вимірювали шляхом визначення співвідношення
520/495 нм на рідері Envision Multi-label Reader (Perkin Elmer), і значення IC₅₀ розраховували,
підставляючи дані в рівняння з чотирма змінними, використовуючи XLFit4 (IDBS).

Таблиця 1. Інгібування ТКБ

Пр.	IC ₅₀ (нМ)	Пр.	IC ₅₀ (нМ)	Пр.	IC ₅₀ (нМ)	Пр.	IC ₅₀ (нМ)
1.	1,4	48.	0,44	95.	79,2	142.	61
2.	0,37	49.	2,2	96.	21,9	143.	125
3.	3,3	50.	1,8	97.	52,8	144.	0,41
4.	35,0	51.	1,9	98.	27,3	145.	2,8
5.	32,1	52.	2,9	99.	15,6	146.	48
6.	11,7	53.	1,7	100.	16,3	147.	241
7.	16,2	54.	1,2	101.	5,3	148.	39
8.	16,5	55.	2,2	102.	7,6	149.	52
9.	23,3	56.	1,3	103.	13,4	150.	5,3
10.	13,5	57.	3,1	104.	53,1	151.	2,3
11.	5,9	58.	1,8	105.	55,5	152.	1,5
12.	54,2	59.	8,5	106.	58	153.	0,48
13.	2,6	60.	4,8	107.	171	154.	49
14.	12,5	61.	5,1	108.	7,8	155.	0,7
15.	0,64	62.	3,3	109.	128	156.	1,4
16.	1,28	63.	4,9	110.	9,2	157.	1,3
17.	0,4	64.	8,7	111.	119	158.	71
18.	3	65.	10,6	112.	16,5	159.	1,3
19.	1,0	66.	7,2	113.	264	160.	5,5
20.	3,4	67.	2,4	114.	10,1	161.	1,2
21.	22,5	68.	1,9	115.	3,7	162.	9,8
22.	1,0	69.	0,6	116.	2,6	163.	1,3
23.	9,2	70.	21,9	117.	18,9	164.	3,2
24.	5,0	71.	2,7	118.	7,6	165.	4,4
25.	2,18	72.	0,54	119.	60,5	166.	2,2
26.	17,3	73.	6,1	120.	141		
27.	1,3	74.	1,0	121.	9,9		
28.	1,0	75.	0,81	122.	0,46		
29.	2,9	76.	12,0	123.	396		
30.	0,43	77.	2,3	124.	0,74		
31.	2,8	78.	1,4	125.	0,40		
32.	4,1	79.	31,0	126.	1,3		
33.	24,1	80.	15,6	127.	0,18		
34.	3,8	81.	5,7	128.	4,5		
35.	1,7	82.	126	129.	1,0		
36.	25,3	83.	15,3	130.	0,17		
37.	0,79	84.	5,6	131.	2,3		
38.	2,5	85.	212	132.	1,1		
39.	1,1	86.	26,8	133.	0,38		
40.	1,5	87.	1,3	134.	5,0		
41.	6,3	88.	5,7	135.	1,2		
42.	1,2	89.	7,7	136.	7,8		
43.	0,77	90.	3,2	137.	0,25		
44.	24,4	91.	154	138.	21,8		
45.	0,81	92.	73,4	139.	247		
46.	6,4	93.	35	140.	3,7		
47.	1,6	94.	50,2	141.	58		

Аналіз проліферації людських первинних В-клітин

Людські В-клітини очищали від лейкоцитарних плівки, використовуючи набір людських В-клітин RosetteSep kit за допомогою інструкцій виробників. Очищені клітини повторно суспендували в суміші RPMI-10 %HIFCS, 2 мМ L-глутамін, 100 У/мл Пеніцилін, 100 мкн/мл стрептоміцин, інкубували із сполуками протягом години при 37 °С і потім стимулювали 50 мкг/мл анти-людським IGM F(ab")₂ впродовж 72 годин. ³Н-тимідин включали в культуральне середовище протягом останніх 8-16 годин. Клітини збирали і визначали включення ³Н-тимідину. Інгібування розраховували, використовуючи (ДМСО+50 мкн/мл анти-людський IGM F(ab")₂)-стимульовані В-клітини як контроль 0 % інгібування, і (ДМСО+аналізуючий буфер)-стимульовані В-клітини як контроль 100 % інгібування.

Аналіз проліферації людських первинних Т-клітин

Людські Т-клітини CD4+ очищали від лейкоцитарних плівки, використовуючи набір RosetteSep людських CD4+ Т-клітин за допомогою інструкцій виробників. Очищені клітини повторно суспендували в суміші RPMI-10 %HIFCS, 2 мМ L-глутамін, 100 У/мл Пеніцилін, 100 мкн/мл стрептоміцин, висаджували щільністю 200.000 клітин/лунку в 96-лункові планшети з круглим дном, інкубували із сполуками протягом години при 37 °С і потім стимулювали еквівалентною кількістю гранул, покритих анти-CD3/анти-CD28 (Invitrogen) впродовж 72 годин. ³Н-тимідин включали в культуральне середовище впродовж останніх 8-16 годин. Клітини збирали і визначали включення ³Н-тимідину. Інгібування розраховували, використовуючи CD4+Т-клітини, стимульовані ДМСО+ гранули, як контроль 0 % інгібування, і CD4+Т-клітини, стимульовані ДМСО+аналізуючий буфер, як контроль 100 % інгібування.

Аналіз проліферації людських В-клітин

Людські В-клітини очищали від лейкоцитарних плівки, використовуючи набір людських В-клітин RosetteSep за допомогою інструкцій виробників. Очищені клітини повторно суспендували в суміші RPMI-10 %HIFCS, 2 мМ L-глутамін, 100 У/мл Пеніцилін, 100 мкн/мл стрептоміцин, інкубували із сполуками протягом години при 37 °С і потім стимулювали 50 мкг/мл анти-людським IGM F(ab")₂ впродовж 72 годин. ³Н-тимідин включали в культуральне середовище впродовж останніх 8-16 годин. Клітини збирали і визначали включення ³Н-тимідину. Інгібування розраховували, використовуючи В-клітини, стимульовані ДМСО + 50 мкн/мл анти-людське IGM F(ab")₂, як контроль 0 % інгібування, і В-клітини, стимульовані ДМСО+аналізуючий буфер, як контроль 100 % інгібування.

Аналіз гістаміну в цілісній крові

Гепаринізовану людську цілісну кров (200 мкл) поміщали в 96-лункові планшети з V-дном (VWR). Додавали сполуки, розчинені в 100 % ДМСО (1 мкл), і інкубували при 37 °С впродовж 120 хв. Антилюдське-IgE антитіло (KPL) додавали до кінцевої концентрації 2 мкн/мл і планшети інкубували впродовж 30 хв. при 37 °С. Планшети обертали при 2000 об./хв. впродовж 8 хв. і аналізували вивільнення гістаміну за допомогою наборів ELISA (Beckman Coulter). Для кожного тестованого інгібітору, інгібування вивільнення гістаміну нормалізували у вигляді відсотка від контролю гістаміну на основі формули: % контролю = 100 x (A-B)/(C-B), де А є гістамином з лунок, що містять інгібітор і анти-IgE антитіло, В означає гістамін з лунок без анти-IgE антитіла (мінімум гістаміну), і С означає гістамін з лунок, що містять анти-IgE антитіло, але без інгібітору (максимум). Криві інгібування і значення IC₅₀ визначали, використовуючи Excel-fit.

Аналіз селективності людського EGFR LanthaScreen

Аналізи TR-FRET LanthaScreen здійснювали інкубацією серії розведень концентрацій інгібітору з 20 мкМ АТФ, 100 нМ пептидного субстрату (FITC-C6-KKAEFFEEYFELVAKK-NH₂ (SEQ ID NO.: 2, American Peptide, #333778) і 600 пМ людського EGFR кіназного домену (Invitrogen). Аналізи здійснювали з і без попередньої інкубації інгібіторів з ферментом впродовж 60 хв. перед початком кіназної реакції шляхом додавання АТФ і пептидного субстрату. Зразки, що містять фермент, але що не включають інгібітор, брали для визначення максимальної тривалості реакції. Зразки, що не містять фермент, були негативним контролем. Реакційні суміші з кіназою інкубували при кімнатній температурі впродовж 60 хв. перед зупинкою кіназної активності шляхом додавання 15 мМ EDTA. Об'єм пептидного фосфорилування за допомогою EGFR виявляли, використовуючи тербій-кон'юговане анти-фосфо-тирозин антитіло (Tb-PT66 антитіло, Invitrogen # PV3557). Фосфорилування пептидного субстрату вимірювали шляхом визначення співвідношення 520/495 нм на рідері Envision Multi-label Reader (Perkin Elmer) і значення IC₅₀ розраховували, підставляючи дані в рівняння з чотирма змінними, використовуючи XLFit4 (IDBS).

Таблиця 2

Приклад	IC ₅₀ В-клітин (нМ)	HWB IC ₅₀ (нМ)	EGFR IC ₅₀ (нМ)
2	0,5	33,3	1,710
15	1,7	20,6	3,890
27	2,7	64,3	16,800
110	1,6	94,7	>15,400
116	14,9	41,8	>26,800
118	29,6	50	>50,000
126	20,9	201	802
130	0,15	133	7,9
131	1,6	259	2200
136	0,44	570	214
137	0,63	31,4	25,6
144	0,84		274
145	11,8	126	2180
151	0,22	258	12100
153	0,56		2,9
155	2,0		106
156	2,5		381
157	24,2	98,7	29,7
159	2,8		311
160	2,9		890
161	3,0	52,7	89,8
162	103	343	14100
163	0,92		1190
164	11,4		3360

Приклад 168

Фармакологія In Vivo

5 Модель NP Ficoll

Відповіді антитіл, незалежні від Т-клітин 2-го типу, викликали імунізацією мишей C57Bl/6 чоловічої статі віком 8-10 тижнів інтраперітонеально 100 мкг NP-Ficoll в PBS (день 0). ТКБ інгібітори готували в метилцелюлоза-твін, і мишам вводили дози сполук один раз в день, починаючи з 1-го дня. Мишей евтанізували і сироватку збирали через 6 днів після імунізації-NP-Ficoll. Сироватку імунізованих мишей потім тестували за допомогою ELISA для вимірювання титрів NP-специфічних IGM і IgG3. Коротко, для оцінки титрів NP-специфічних антитіл планшети Nunc Maxi-Sorp (VWR International) покривали протягом ночі при кімнатній температурі 20 мкг/мл BSA:NP (Biosearch Technologies). Планшети промивали буфером PBS Tween 0,05 % (PBS-T) і блокували за допомогою PBS, що містить 0,5 % желатину, впродовж 2 годин. Зразки сироватки потім розводили в PBS-T і інкубували протягом години. Зв'язане антитіло виявляли, використовуючи козліні анти-мишині IGM-HRP або IgG3-HRP антитіла (Southern Biotech), розведення в PBS-T. ELISA планшети обробляли, використовуючи реагент TMB Sure Blue (Kirkegaard & Perry Labs), реакції зупиняли додаванням 1,0M сірчаної кислоти в лунки із зразком і оптичну щільність оцінювали при 450 нм на мікропланшет-рідері Spectramax Plus 384 (Molecular Devices).

20 Коллаген-індукований артрит мишей (CIA) як модель артриту

Артрит викликали імунізацією мишей DBA/1 колагеном бичачого типу II (CII), емульгованим в повному ад'юванті Фройнда, і через 21 день імунізацією CII, емульгованим в неповному ад'юванте Фройнда. Ефективність оцінювали в режимі напів-терапевтичного дозування, який включав призначення в досліджуваних групах тільки, коли 10 % мишей проявляли симптоми захворювання. Мишам вводили дозу орально один раз в день. Тяжкість захворювання оцінювали за показниками всіх чотирьох лап кожної тварини, з максимально можливою кількістю очок 16 згідно наступної класифікації: 0 - без артриту; 1 – один або два опухлі пальці; 2 – три або більше опухлих пальця або незначне/середнє опухання всієї лапи; 3 – значне опухання всієї лапи; 4 – спад опухлості, анкілоз лапи. В кінці дослідження, проводили мікроскопічний аналіз всіх чотирьох лап кожної тварини. Зразки тканини декальцинували і занурювали в парафін, розрізали на секції товщиною 6 мкм, забарвлювали гематоксиліном і

еозином (H&E), і досліджували під мікроскопом. Кожен зріз з кожної лапи досліджували на присутність артриту, і тяжкість артриту, у разі виявлення, суб'єктивно оцінювали по наступних критеріях: ступінь 0 – нормальна синовіальна мембрана (товщина 1-3 синовіоцити) і відсутність запальних клітин; ступінь 1 – гіпертрофія синовіоцитів, незначний фіброз синовіальної мембрани, і присутність незначної/помірної кількості інфільтрату запальних клітин в синовіальній мембрані/суглобній капсулі та/або синовіальній рідині; ступінь 2 - ступінь 1 + присутність незначної/помірної кількості інфільтрату запальних клітин, відсутність або мінімальне утворення панусу, і поверхнева ерозія хряща; ступінь 3: ступінь 2 + помітна кількість інфільтрату запальних клітин, фіброз, і помірна/сильна ерозія хряща, що тягнеться на субхондральну кісткову пластину; ступінь 4 – втрата цілісності зв'язок унаслідок ерозії або руйнування при ремоделюванні кісткової тканини, фіброз і анкілоз.

Модель артриту з перенесенням сироватки K/BxN

У моделі перенесення сироватки K/BxN, мишам BTKxid, CBA/CaJ і C57BL/6 чоловічої статі у віці 6 тижнів, від Jackson Laboratory, ін'єктували об'єднану сироватку від мишей K/BxN віком 8 тижнів з артритом (150 мкл сироватки інтраперітонеально в дні 0 і 2). Ширину задньої щиколотки вимірювали кишеньковим товщиноміром і розраховували середню зміну товщини обох щиколоток для кожної тварини. Тварин вимірювали з понеділка по п'ятницю впродовж 14 днів. В кінці дослідження, всі чотири лапи кожної тварини досліджували під мікроскопом.

Для дослідження обробки, мишам C57BL/6 чоловічої статі у віці 6 тижнів, від Jackson Laboratory, , ін'єктували об'єднану сироватку від мишей K/BxN віком 8 тижнів з артритом (мкл сироватки інтраперітонеально в дні 0 і 2). Мишам вводили дозу орально один раз в день, починаючи з дня 0. Ширину задньої щиколотки вимірювали кишеньковим товщиноміром і розраховували середню зміну товщини обох щиколоток для кожної тварини. Тварин вимірювали з понеділка по п'ятницю впродовж 14 днів. В кінці дослідження, всі чотири лапи кожної тварини досліджували під мікроскопом, як описано вище.

ВКЛЮЧЕННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОСИЛАНЬ

Всі публікації і патентні заявки, вказані в даному описі, включені за допомогою посилань в тому об'ємі, неначебто кожна публікація або патентна заявка була окремо позначена як включена за допомогою посилання.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ПФАЙЗЕР ІНК.
Спрінгер, Джон Р.

<120> ІНГІБІТОРИ ТИРОЗИНКІНАЗИ БРУТОНА

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> PRT

<213> штучна послідовність

<220>

<223> синтетична послідовність пептидів

<400> 1

Phe	Ala	Met	Gly	Glu	Glu	Pro	Leu	Tyr	Trp	Ser	Phe	Pro	Ala	Lys	Lys
1				5				10						15	

Lys Asn His

<210> 2

<211> 22

<212> PRT

<213> штучна послідовність

<220>

<223> синтетична послідовність пептидів

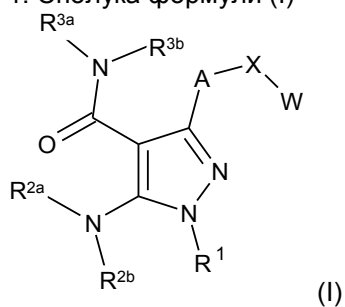
<400> 2

Phe	Ile	Thr	Cys	Cys	Lys	Lys	Ala	Glu	Glu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Glu	Leu
1				5				10						15	

Val	Ala	Lys	Lys	Asn	His
			20		

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули (I)



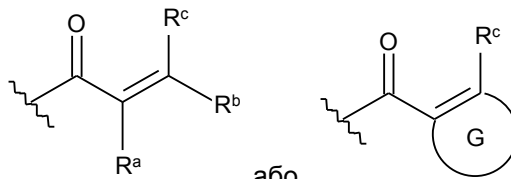
або її фармацевтично прийнятна сіль, де

A означає арилен, 5-членний гетероарилен або 6-членний гетероарилен, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^6 , незалежно вибраними з групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілу, гало, гідрокси і (C₁-C₄)алкокси;

5 X означає O, S, C(=O), C(OR⁴) або C(R^{5a})(R^{5b});

W означає арил, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма R^7 , незалежно вибраними з групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, 4-6-членного насиченого гетероциклу, гало, гідрокси, гідроксі(C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси, гідроксі(C₂-C₄)алкокси і гало(C₁-C₄)алкокси;

10 R¹ означає 4-8 членний азотовмісний гетероциклі, заміщений по вказаному атому азоту радикалом R і необов'язково додатково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілу, гало, гідроксилу і (C₁-C₄)алкокси;



R означає ціано, ціано(C₁-C₃)алкіл,

15 R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b} і R⁴ є незалежно вибраними з групи, що складається з водню або (C₁-C₃)алкілу; R^{5a} і R^{5b} є незалежно вибраними з групи, що складається з водню, гало і (C₁-C₃)алкілу;

R^a означає водень, гало, ціано, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₄)алкілтіо, (C₁-C₄)алкілсульфоніл або (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений гало, гідроксильом, (C₁-C₆)алкокси або гало(C₁-C₆)алкокси;

20 R^b і R^c є незалежно вибраними з групи, що складається з водню, гало, ціано, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкілу, C(=O)R^d і (C₁-C₆)алкілу, необов'язково заміщеного одним, двома або трьома R^f, незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, N(R^e)₂, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси і арилу; або R^b і R^c узяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний карбоциклі або гетероциклі, необов'язково

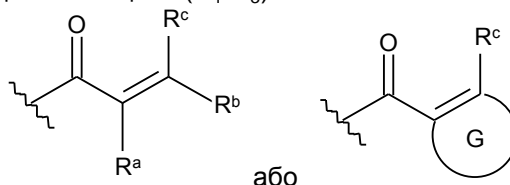
25 заміщений одним, двома або трьома R^f, незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, N(R^e)₂, (C₁-C₆)алкокси; гало(C₁-C₆)алкокси і арилу;

R^d означає (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, N(R^e)₂ або арил;

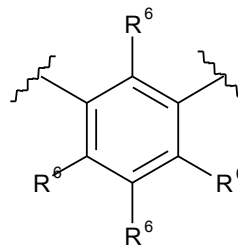
30 R^e незалежно вибраний для кожного положення з групи, що складається з водню і (C₁-C₄)алкілу, або обидва R^e узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний гетероциклі; і

G означає 5-7-членний карбоциклі або гетероциклі, необов'язково заміщений одним, двома або трьома R^f, незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилу, N(R^e)₂, (C₁-C₆)алкокси; гало(C₁-C₆)алкокси і арилу.

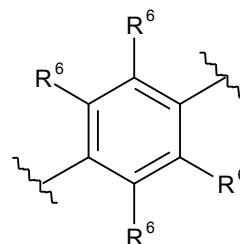
2. Сполука за п. 1, де R означає ціано або ціано(C₁-C₃)алкіл.



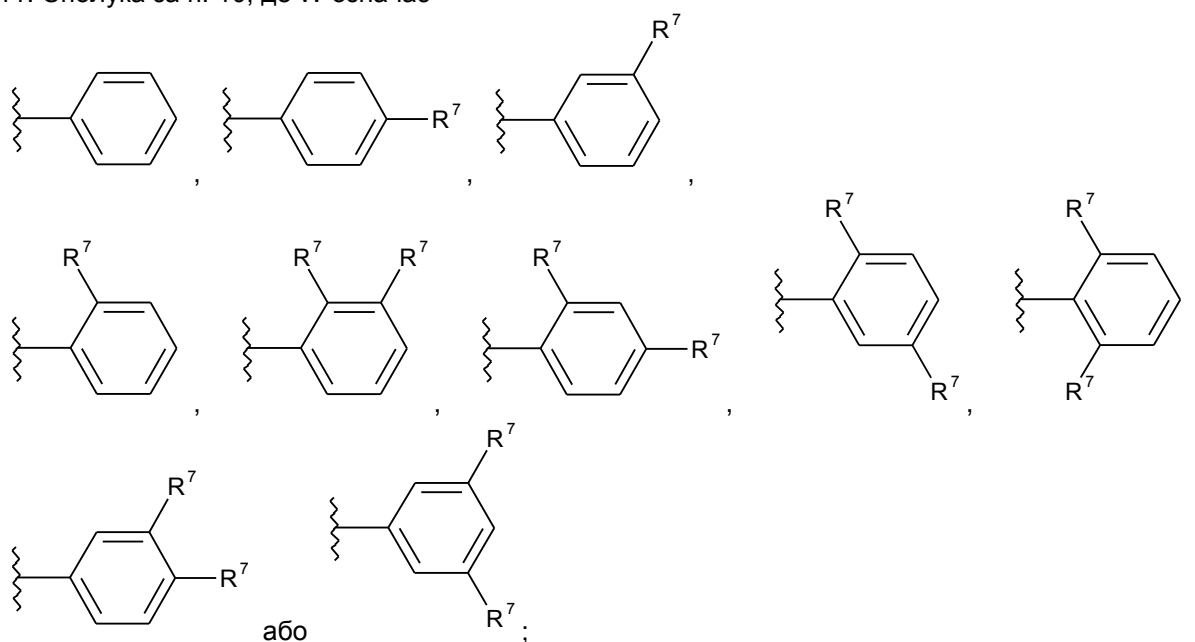
35 3. Сполука за п. 1, де R означає



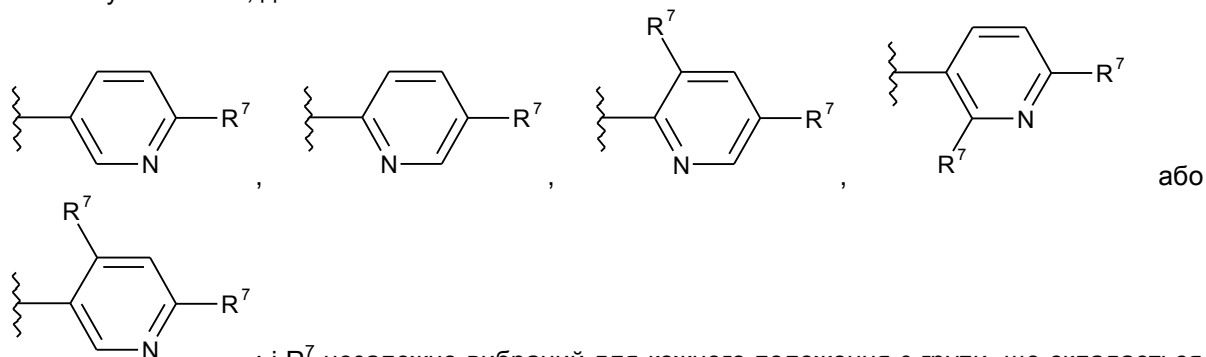
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де A означає ; і R⁶ незалежно вибраний для кожного положення з групи, що складається з водню, (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₃)алкілу і гало.



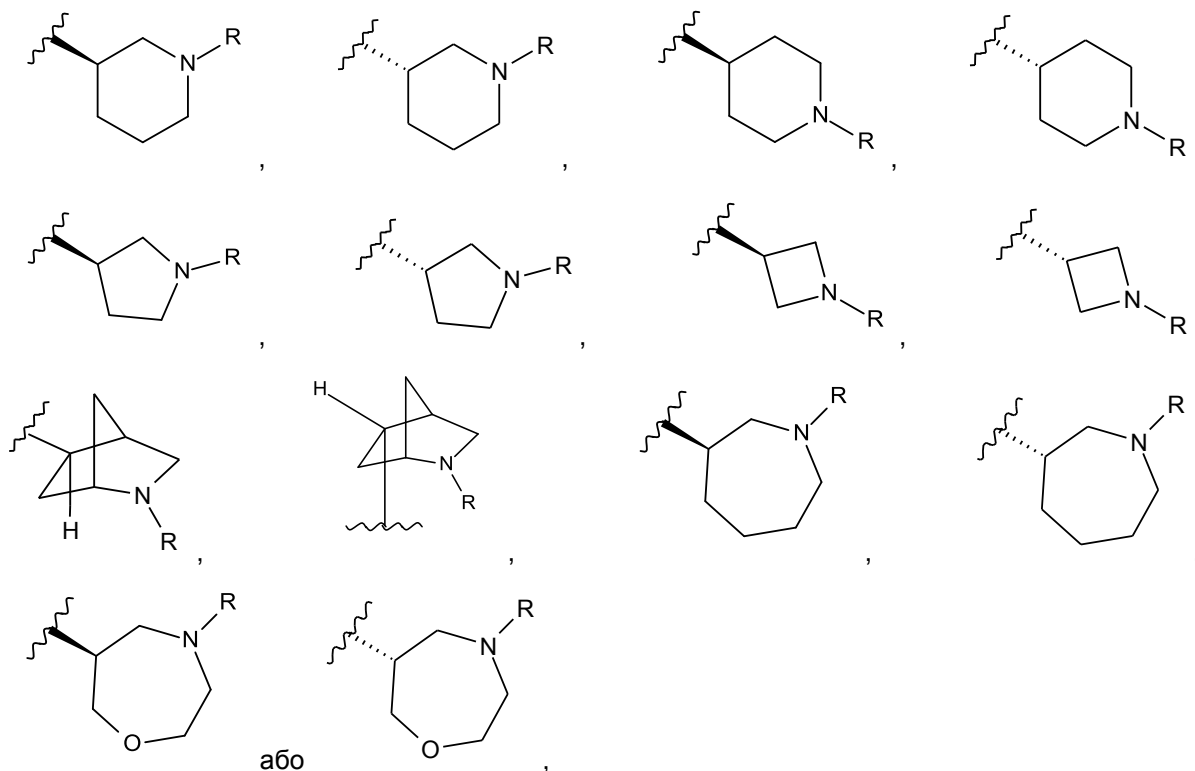
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де А означає R^o ; і R^6 незалежно вибраний для кожного положення з групи, що складається з водню, (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_3) алкілу і гало.
6. Сполука за п. 4 або 5, де R^6 означає водень.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де Х означає О, CH_2 або $C(=O)$.
- 5 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де Х означає О.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де Х означає CH_2 .
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де W означає феніл, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма R^7 , незалежно вибраними для кожного положення з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, гало (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_4) алкокси і гало.
- 10 11. Сполука за п. 10, де W означає



- 15 і R⁷ незалежно вибраний з групи, що складається з F, Cl, метокси і метилу.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де W означає піридил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R⁷, незалежно вибраними з групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілу, гало, гідрокси, гідроксі(C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси і (C₁-C₄)галоалкокси.
13. Сполука за п. 12, де W означає

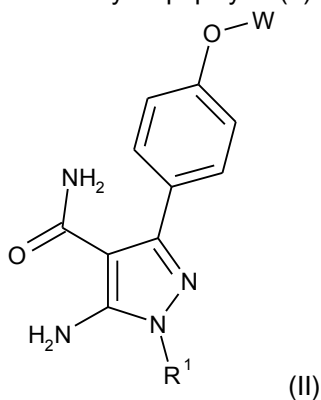


- з F, Cl і CF₃.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де R¹ означає

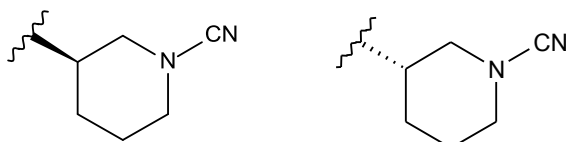


- 5 необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, гало(C₁-C₄)алкілу, гало, гідроксилу і (C₁-C₄)алкокси.

15. Сполука формули (II)



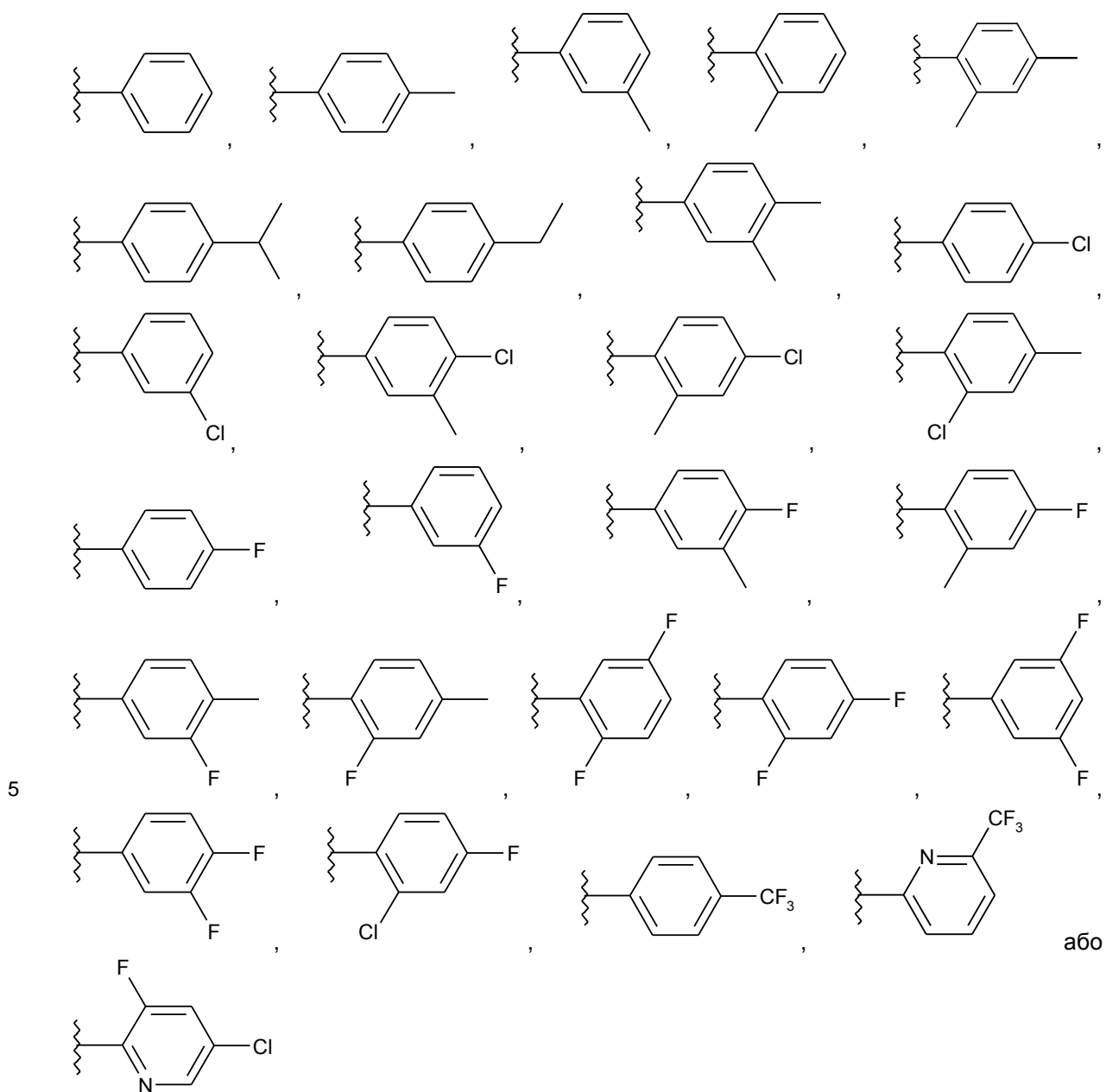
- 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де



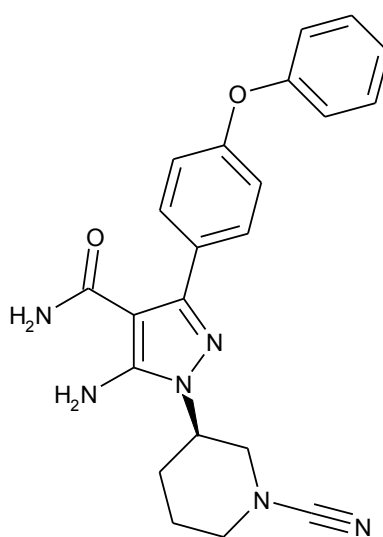
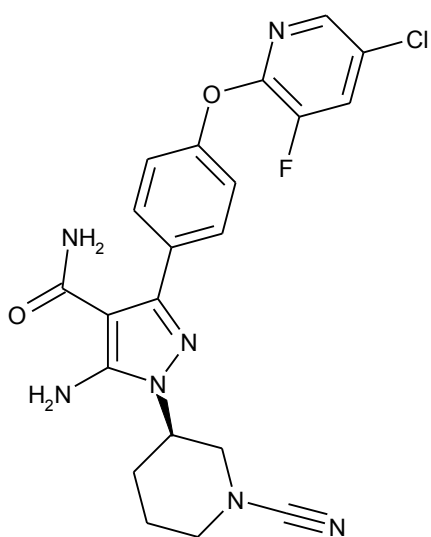
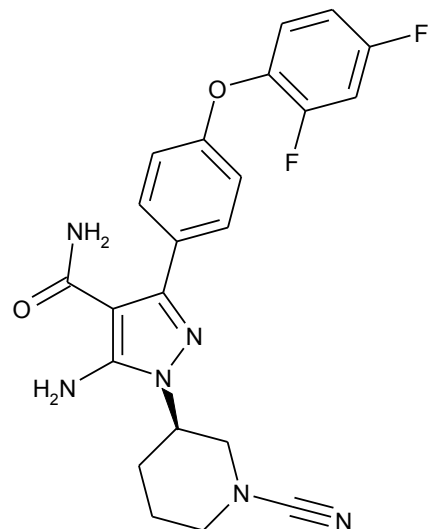
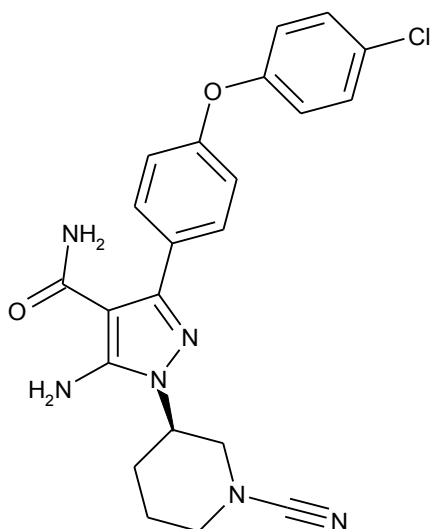
R¹ означає

W означає феніл або піридил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₃)галоалкілу і гало.

- 15 16. Сполука за п. 15, де W означає

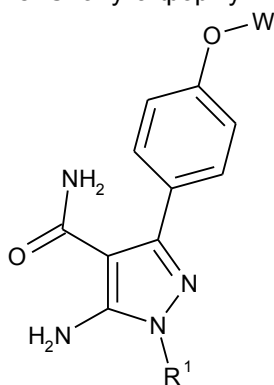


17. Сполука, представлена формулою:



або її фармацевтично прийнятні солі.

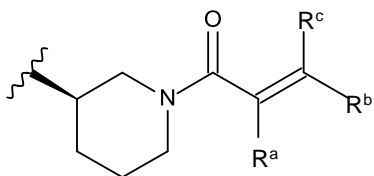
18. Сполука формули (II)



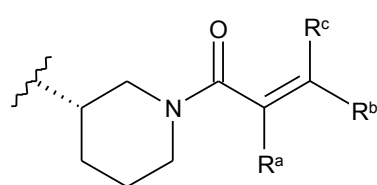
5

(II)

або її фармацевтично прийнятні солі, де



R¹ означає



або

;

R^a означає водень, гало, ціано, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, (C_1-C_4) алкілсульфоніл або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений гало, гідроксилем, (C_1-C_6) алкокси або гало (C_1-C_6) алкокси;

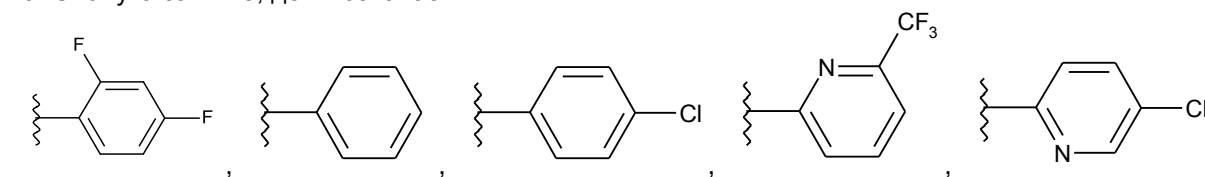
5 R^b і R^c є незалежно вибраними з групи, що складається з водню, гало, ціано, (C_1-C_6) алкокси, гало (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкілу, $C(=O)R^d$ і (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним, двома або трьома R^f , незалежно вибраними з групи, що складається з гало, гідроксилем, $N(R^e)_2$, (C_1-C_6) алкокси і гало (C_1-C_6) алкокси;

R^d означає (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $N(R^e)_2$ або арил;

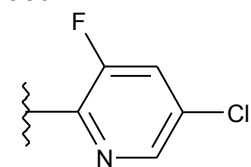
10 R^e незалежно вибраний для кожного положення з групи, що складається з водню і (C_1-C_4) алкілу, або обидва R^e узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членний гетероциклі; і

W означає феніл або піридил, необов'язково заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_3) галоалкілу і гало.

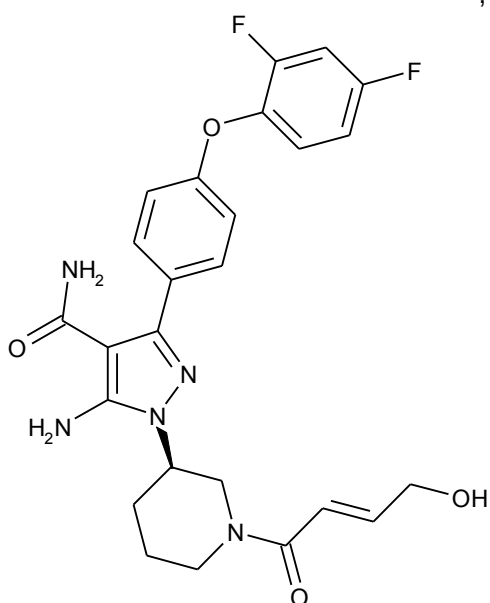
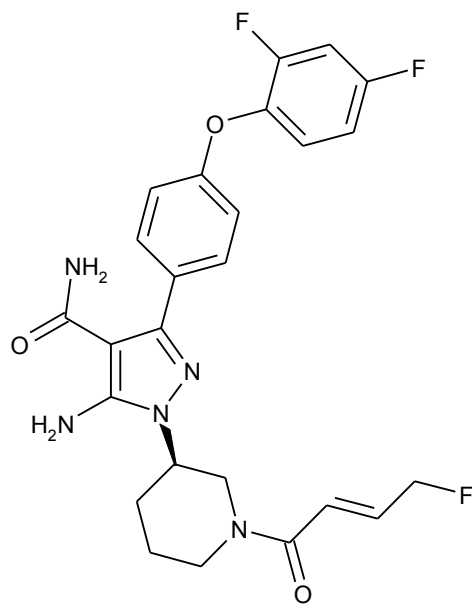
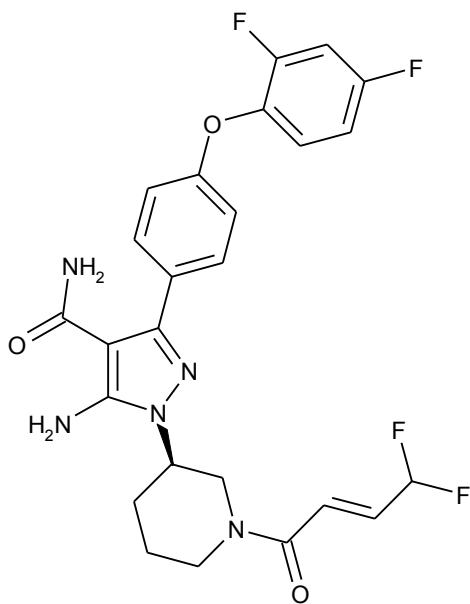
15 19. Сполука за п. 18, де W означає



або



20. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятні солі.

21. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1, 15, 17, 18 або 20 або її фармацевтично прийнятну сіль, в суміші з фармацевтично прийнятим носієм, наповнювачем або розчинником.

22. Спосіб інгібування тирозинкінази Брутона, при якому вводять пацієнту ефективну кількість фармацевтичної композиції за п. 21.

23. Спосіб лікування аутоімунного захворювання, при якому вводять суб'єктові, який цього потребує, фармацевтичну композицію за п. 21.

24. Спосіб лікування гетероімунного стану або захворювання, при якому вводять суб'єктові, який цього потребує, фармацевтичну композицію за п. 21.

25. Спосіб лікування запального захворювання, при якому вводять суб'єктові, який цього потребує, композицію, що містить фармацевтичну композицію за п. 21.

26. Спосіб лікування раку, при якому вводять суб'єктові, який цього потребує, композицію, що містить фармацевтичну композицію за п. 21.

27. Спосіб за п. 26, де рак представлений В-клітинним проліферативним розладом.

28. Спосіб за п. 27, де В-клітинний проліферативний розлад є хронічною лімфоцитарною лімфомою, дифузною В-великоклітинною лімфомою, фолікулярною лімфомою або хронічною лімфоцитарною лейкемією.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601