



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111744** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 43/00
A61P 29/00
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 37/00
A61P 35/00
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 7/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

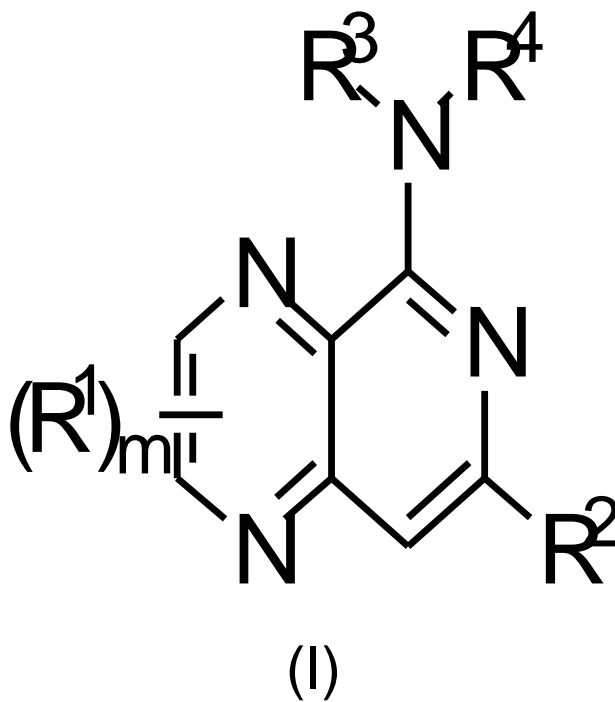
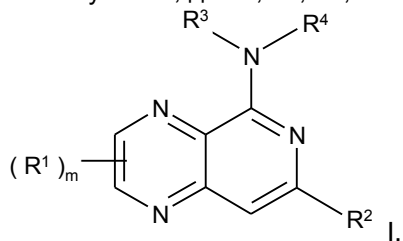
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 15617	(72) Винахідник(и): Су Вей-Го (CN), Ден Вей (CN), Цзі Цзяньго (CN)
(22) Дата подання заявки: 07.06.2012	(73) Власник(и): ХАТЧІСОН МЕДІФАРМА ЛІМІТЕД, Building 4, 720 Cailun Road, ZJ. Hi-Tech Park, Shanghai 201203, China (CN)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.06.2016	(74) Представник: Михайлюк Валентин Іванович, реєстр. №1
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: PCT/CN2011/075431	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CARROLL TEMPLE, JR. ET AL.: "1,2-Dihydropyrido[3,4-b] pyrazines: Structure-Activity Relationships.", J. MED. CHEM., vol. 26, no. 1, 1983, pages 91-95 JEFFREY W. WILLIAMS ET AL.: "The inhibition of dihydrofolate reductase by folate analogues: structural requirements for slow- and tight-binding inhibition.", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol. 29, no. 4, 1980, pages 589-595 BRITTA NISIUS ET AL.: "Development of a Fingerprint Reduction Approach for Bayesian Similarity Searching Based on Kullback-Leibler Divergence Analysis.", J. CHEM. INF. MODEL., vol. 49, no. 6, 2009, pages 1347-1358 ROBERT D. ELLIOTT ET AL.: "Potential Folic Acid Antagonists. VI. The Syntheses of 1- and 3-Deazamethotrexate.", J. ORG. CHEM., vol. 36, no. 19, 1971, pages 2818-2823 C. CHOO HOFFMANN ET AL.: "Comparative effects of selected antifolates on transforming human lymphocytes and on established human lymphoblastic cell lines.", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol. 25, no. 17, 1976, pages 1947-1954 DELIANG CHEN ET AL.: "Computational Selection of Inhibitors of A-beta Aggregation and Neuronal Toxicity.", BIOORG MED CHEM., vol. 17, no. 14, 15 July 2009 (2009-07-15), pages 5189- 5197 ROBERT D. ELLIOTT ET AL.: "The Isomeric Pyridopyrazines from the Reaction of Some Tetraaminopyridines with Pyruvaldehyde and Benzil.", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 33, no. 6, June 1968, pages 2393-2397 WO 2004005472 (A2), 15.01.2004 WO 2012123312 (A1), 20.09.2012 WO 2009099801 (A1), 13.08.2009 WO 2011014795 (A2), 03.02.2011 WO 03057695 (A1), 17.07.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08.06.2011	
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.05.2014, Бюл.№ 9	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2016, Бюл.№ 11	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/CN2012/076576, 07.06.2012	

UA 111744 C2

(54) ЗАМІЩЕНІ ПІРИДОПІРАЗИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ Syk**(57) Реферат:**

Представлені піридопіразинові сполуки формули (I), їх фармацевтичні композиції та способи їх застосування, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та m визначені в описі,



ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується нових піридопіразинових сполук, їх фармацевтичних композицій та способів їх застосування.

ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

5 Протеїнкінази, найбільше сімейство ферментів людини, охоплюють понад 500 білків. Селезінкова тирозинкіназа (Syk) є членом сімейства Syk тирозинкіназ і регулятором розвитку

10 ранніх В-клітин, а також активації, передачі сигналу та виживання зрілих В-клітин. Syk є нерцепторною тирозинкіназою, яка відіграє важливу роль в опосередкованій імунорецепторами та інтегрином передачі сигналу в різних типах клітин, включаючи В-клітини, макрофаги, моноцити, тучні клітини, еозинофіли, базофіли, нейтрофіли, дендритні клітини, Т-клітини, клітини-натуральні кілери, тромбоцити та остеокласти. Імунорецептори, описані в даному документі, включають класичні імунорецептори та подібні до імунорецепторів молекули. Класичні імунорецептори включають В-клітинні та Т-клітинні антигенні рецептори, а також різноманітні імуноглобулінові рецептори (Fc-рецептори). Подібні до імунорецепторів молекули

15 або структурно споріднені з імунорецепторами, або беруть участь у подібних шляхах передачі сигналу, і в основному залучені в ненабуті імунні функції, що включають, наприклад, активацію нейтрофілів, розпізнавання у клітин-натуральних кілерів та активність остеокластів. Інтегрини є рецепторами клітинної поверхні, які відіграють ключову роль у контролі адгезії та активації лейкоцитів як при вродженому, так і при набутому імунитеті.

20 Зв'язування ліганду приводить до активації як імунорецепторів, так і інтегринів, внаслідок чого активуються кінази сімейства Src, і до фосфорилування активаційних тирозинвмісних мотивів імунорецепторів (ITAM) на цитоплазматичному боці асоційованих з рецепторами трансмембранних адапторів. Зв'язування Syk з фосфорильованими мотивами ITAM адапторів приводить до активації Syk і подальших фосфорилування та активації шляхів передачі сигналу

25 нижче за каскадом.

30 Syk необхідна для активації В-клітин шляхом передачі сигналу від рецепторів В-клітин (BCR). Syk активується при зв'язуванні з фосфорильованим BCR і, таким чином, ініціює події ранньої передачі сигналу після активації BCR. В-клітинна передача сигналу через BCR може привести до широкого діапазону біологічних результатів, які, у свою чергу, залежать від стадії розвитку В-клітини. Потужність і тривалість сигналів BCR повинна ретельно контролюватися. Порушена передача сигналу, опосередкована BCR, може викликати неконтрольовану активацію В-клітин та/або утворення патогенних аутоантитіл, що призводить до численних аутоімунних та/або запальних захворювань. У мишей з недостатністю Syk проявляються погіршене дозрівання В-клітин, зменшене продукування імуноглобулінів, порушені незалежні від Т-клітин імунні відповіді та помітне ослаблення стійкого кальцієвого сигналу при стимуляції BCR.

35 Велика кількість доказів підтверджує роль В-клітин і гуморальної імунної системи в патогенезі аутоімунних та/або запальних захворювань. Терапевтичні засоби на основі білка (такі як ритуксан), розроблені для виснаження В-клітин, представляють підхід для лікування ряду аутоімунних і запальних захворювань. Як відомо, аутоантитіла та отримані з ними імунні комплекси беруть участь у патогенезі аутоімунного захворювання та/або запального

40 захворювання. Патогенна реакція на ці антитіла залежить від передачі сигналу через Fc-рецептори, які, у свою чергу, залежать від Syk. З огляду на роль Syk в активації В-клітин, а також залежності від FcR передачі сигналу, інгібітори Syk можуть бути застосовні в якості інгібіторів опосередкованої В-клітинами патогенної активності, у тому числі продукування аутоантитіл. Отже, інгібування ферментативної активності Syk у клітинах пропонується в якості лікування аутоімунного захворювання через його вплив на продукування аутоантитіл.

45 Також Syk відіграє ключову роль в опосередкованій FCεRI дегрануляції тучних клітин і активації еозинофілів. Таким чином, Syk бере участь в алергійних розладах, у тому числі в астмі. Syk зв'язується з фосфорильованим ланцюгом гама FCεRI за допомогою своїх доменів SH2 і є важливою для передачі сигналу нижче за каскадом. Позбавлені Syk тучні клітини демонструють дефектну дегрануляцію, а також секрецію арахідонової кислоти та цитокіну. Це також було показано для фармакологічних засобів, які інгібують активність Syk у тучних клітинах. Антисмислові олігонуклеотиди Syk інгібують індуковану антигеном інфільтрацію еозинофілів і нейтрофілів у тваринній моделі астми. Позбавлені Syk еозинофіли також

50 проявляють погіршену активацію у відповідь на стимуляцію FCεRI. Отже, низькомолекулярні інгібітори Syk можуть бути застосовними в лікуванні індукованих алергією запальних захворювань, у тому числі астми.

55 Syk також експресується в тучних клітинах і моноцитах і, як було показано, є важливою для функціонування цих клітин. Наприклад, дефіцит Syk у мишей асоційований з погіршеною опосередкованою IgE активацією тучних клітин, що викликає помітне зменшення вивільнення

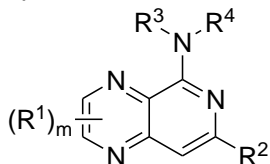
60

TNF-альфа та інших запальних цитокінів. Крім того, інгібітори Syk, як було показано, інгібують індуковану антигеном пасивну шкірну анафілаксію, бронхоконстрикцію та набряк бронхів у пацієнтів.

Таким чином, інгібування активності Syk може бути застосовне в лікуванні алергійних розладів, аутоімунних захворювань і запальних захворювань, таких як SLE, ревматоїдний артрит, множинний васкуліт, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), міастенія гравіс, алергійний риніт, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), синдром дихальної недостатності у дорослих (ARD) і астма. Крім того, Syk, як повідомлялося, відіграє важливу роль у незалежній від ліганду тоничній передачі сигналу через В-клітинний рецептор, що, як відомо, є важливим сигналом виживання в В-клітинах. Таким чином, інгібування активності Syk може бути застосовне в лікуванні деяких типів раку, у тому числі В-клітинної лімфоми та лейкозу.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Представлена щонайменше одна сполука формули (I),



(I),

та/або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери, таутомери, або суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де

R¹ незалежно вибраний з водню, галогену, -CN, гідроксилу, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкілу, необов'язково заміщеного C₃-C₆циклоалкілу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного C₁-C₆алкоксі,

R² являє собою -NR⁵R⁶, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁹, -NR⁵S(O)_nR⁸, -NR⁵S(O)_nNR¹⁰R¹¹, -NR⁵C(O)OR⁷, -NR⁵C(O)NR¹⁰R¹¹, -S(O)_nNR⁵R⁶, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений алкеніл і необов'язково заміщений алкініл;

або являє собою циклоалкіл, гетероцикл, арил, гетероарил, який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁷, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁹, -NR⁵S(O)_nR⁸, -NR⁵S(O)_nNR¹⁰R¹¹, -NR⁵C(O)OR⁷, -NR⁵C(O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -S(O)_nNR⁵R⁶, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу,

R³ і R⁴ незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, NR⁵R⁶, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁷, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁹, -NR⁵S(O)_nR⁸, -NR⁵S(O)_nNR¹⁰R¹¹, -NR⁵C(O)OR⁷, -NR⁵C(O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -S(O)_nNR⁵R⁶, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу,

або R³ і R⁴ разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 4-12-членне моноциклічне, злине біциклічне або спіроциклічне кільце, що необов'язково містить додаткові 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁷, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁹, -NR⁵S(O)_nR⁸, -NR⁵S(O)_nNR¹⁰R¹¹, -NR⁵C(O)OR⁷, -NR⁵C(O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -S(O)_nNR⁵R⁶, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу,

m дорівнює 0, 1 або 2,

n дорівнює 1 або 2,

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміді, необов'язково заміщеного сульфонаміді,

або R⁵ і R⁶, R⁵ і R⁷, R⁵ і R⁸, R⁵ і R⁹, а також R⁵ і R¹⁰ разом з атомом(ами), до якого вони приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково заміщене однією або декількома

групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та

необов'язково заміщеного аміді, необов'язково заміщеного сульфонаміді, де кожна вищезгадана необов'язково заміщена група, для якої замісник(и) конкретно не позначений, може бути незаміщеною або незалежно заміщеною, наприклад, одним або декількома, наприклад, одним, двома або трьома, замісниками, незалежно вибраними з C₁-C₄алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероциклу, гетероарилу, арил-C₁-C₄алкілу-, гетероарил-C₁-C₄алкілу-, C₁-C₄галогеналкілу-, -OC₁-C₄алкілу, -OC₁-C₄алкілфенілу, -C₁-C₄алкіл-ОН, -C₁-C₄алкіл-О-C₁-C₄алкілу, -OC₁-C₄галогеналкілу, галогену, -ОН, -NH₂, -C₁-C₄алкіл-NH₂, -N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -NH(C₁-C₄алкілу), -N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілфенілу), -NH(C₁-C₄алкілфенілу), ціано, нітро, оксо, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄алкілу, -CON(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -CONH(C₁-C₄алкілу), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄алкілу), -NHC(O)(фенілу), -N(C₁-C₄алкіл)C(O)(C₁-C₄алкілу), -N(C₁-C₄алкіл)C(O)(фенілу), -C(O)C₁-C₄алкілу, -C(O)C₁-C₄алкілфенілу, -C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -OC(O)C₁-C₄алкілу, -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂(фенілу), -SO₂(C₁-C₄галогеналкілу), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄алкілу), -SO₂NH(фенілу), -NHSO₂(C₁-C₄алкілу), -NHSO₂(фенілу) та -NHSO₂(C₁-C₄галогеналкілу), у яких кожний з фенілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, циклоалкілу, гетероциклу, C₁-C₄алкілу, C₁-C₄галогеналкілу-, -OC₁-C₄алкілу, C₁-C₄алкіл-ОН, -C₁-C₄алкіл-О-C₁-C₄алкілу, -OC₁-C₄галогеналкілу, ціано, нітро, -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄алкілу, -CON(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -CONH(C₁-C₄алкілу), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄алкілу), -N(C₁-C₄алкіл)C(O)(C₁-C₄алкілу), -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂(фенілу), -SO₂(C₁-C₄галогеналкілу), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄алкілу), -SO₂NH(фенілу), -NHSO₂(C₁-C₄алкілу), -NHSO₂(фенілу) та -NHSO₂(C₁-C₄галогеналкілу).

Також представлена фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку та/або щонайменше одну її фармацевтично прийнятну сіль, описану в даному документі, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Також представлений спосіб інгібування активності кінази Syk, що включає інгібування зазначеної активності за допомогою ефективною кількості щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаних в даному документі.

Також представлений спосіб лікування суб'єкта зі встановленим запальним захворюванням, що реагує на інгібування Syk, який передбачає введення зазначеному суб'єктові, при встановленій необхідності цього, ефективною для лікування зазначеного захворювання кількості щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаних в даному документі.

Використовувані в даному описі наступні слова, фрази та символи, як правило, призначені мати встановлені нижче значеннями, за винятком випадків, коли контекст, у якому вони використовуються, вказує на інше. Наступні аббревіатури та терміни мають зазначеними нижче значення.

Тире (" - "), яке розташоване не між двома буквами або символами, використовується для зазначення точки приєднання замісника. Наприклад, -CONH₂ приєднується через атом вуглецю.

Термін "алкіл" у даному документі стосується прямого або розгалуженого вуглеводню, що містить 1-18, переважно 1-12, більш переважно 1-6 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають без обмеження метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил і трет-бутил. "Нижчий алкіл" стосується прямого або розгалуженого вуглеводню, що містить 1-6, переважно 1-4 атоми вуглецю.

"Алкокси" означає пряму або розгалужену алкільну групу, що містить 1-18, переважно 1-12, більш переважно 1-6 атомів вуглецю, приєднаних через кисневий місток, таку як, наприклад, метоксі, етоксі, пропоксі, ізопропоксі, н-бутоксі, втор-бутоксі, трет-бутоксі, пентоксі, 2-пентилоксі, ізопентоксі, неопентоксі, гексоксі, 2-гексоксі, 3-гексоксі, 3-метилпентоксі та т. п. Алкоксигрупи, як правило, будуть містити від 1 до 6 атомів вуглецю, приєднаних через кисневий місток. "Нижчий алкокси" стосується прямого або розгалуженого алкокси, де алкільна частина містить 1-6, переважно 1-4 атоми вуглецю.

Термін "алкеніл" у даному документі стосується прямого або розгалуженого вуглеводню, що містить один або декілька подвійних зв'язків C=C і 2-10, переважно 2-6 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають без обмеження вініл, 2-пропеніл і 2-бутеніл.

Термін "алкініл" у даному документі стосується прямого або розгалуженого вуглеводню, що містить один або декілька потрійних зв'язків C≡C і 2-10, переважно 2-6 атомів вуглецю. Приклади алкінільних груп включають без обмеження етиніл, 2-пропініл і 2-бутиніл.

Термін "циклоалкіл" стосується насичених і частково ненасичених циклічних вуглеводневих груп, що містять 3-12, переважно 3-8 атомів вуглецю. Приклади циклоалкільних груп включають без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил і циклооктил. Кільце може бути насиченим або може містити один або декілька подвійних зв'язків (тобто бути частково ненасиченим), але не повністю спряженим і не арилом, визначеним у даному документі.

"Арил" охоплює

5- і 6-членні карбоциклічні ароматичні кільця, наприклад, бензол;

біциклічні кільцеві системи, де щонайменше одне кільце є карбоциклічним і ароматичним, наприклад, нафталін, індан і 1,2,3,4-тетрагідрохінолін; і

трициклічні кільцеві системи, де щонайменше одне кільце є карбоциклічним і ароматичним, наприклад, флуорен.

Наприклад, арил включає 5- і 6-членні карбоциклічні ароматичні кільця, злиті з 5-7-членним гетероциклічним кільцем, що містить один або декілька гетероатомів, вибраних з N, O і S, за умови, що точка приєднання знаходиться на карбоциклічному ароматичному кільці. Двовалентні радикали, які утворені із заміщених бензольних похідних та мають вільні валентності на атомах кільця, називаються заміщеними феніленовими радикалами. Двовалентні радикали, що отримані з одновалентних поліциклічних вуглеводневих радикалів, назва яких закінчується на "-іл", внаслідок відщеплення одного атома водню від атома вуглецю з вільною валентністю, називають із додаванням "-іден" до назви відповідного одновалентного радикала, наприклад, нафтильна група з двома точками приєднання називається нафтиліденом. Арил, однак, не охоплює або не перекривається будь-яким чином з гетероарилом, окремо визначеним нижче. Отже, якщо одне або декілька карбоциклічних ароматичних кілець зливаються з гетероциклічним ароматичним кільцем, отримана кільцева система є гетероарилом, а не арилом, визначеним у даному документі.

Термін "галоген" включає фтор, хлор, бром і йод.

Термін "гетероарил" стосується

5-8-членних ароматичних, моноциклічних кілець, що містять один або декілька, наприклад, від 1 до 4, або, в деяких варіантах здійснення, від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O і S, при цьому решта атомів кільця є вуглецем;

8-12-членних біциклічних кілець, що містять один або декілька, наприклад, від 1 до 4, або, в деяких варіантах здійснення, від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O і S, при цьому решта атомів кільця є вуглецем, і де щонайменше один гетероатом присутній в ароматичному кільці; і

11-14-членних трициклічних кілець, що містять один або декілька, наприклад, від 1 до 4, або, в деяких варіантах здійснення, від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O і S, при цьому решта атомів кільця є вуглецем, і де щонайменше один гетероатом присутній в ароматичному кільці.

Наприклад, гетероарил включає 5-7-членне гетероциклічне ароматичне кільце, злите з 5-7-членним циклоалкілним кільцем. Для таких злитих, біциклічних гетероарильних кільцевих систем, де тільки одне з кілець містить один або декілька гетероатомів, точка приєднання знаходиться на гетероароматичному кільці.

Якщо загальне число атомів S і O у гетероарильній групі перевищує 1, то такі гетероатоми розташовані не поруч один з одним. У деяких варіантах здійснення загальне число атомів S і O у гетероарильній групі становить не більше 2. У деяких варіантах здійснення загальне число атомів S і O в ароматичному гетероциклі становить не більше 1.

Приклади гетероарильних груп включають без обмеження (як пронумеровано від положення зв'язку, прийнятого за 1) 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2,3-піразиніл, 3,4-піразиніл, 2,4-піримідиніл, 3,5-піримідиніл, 1-піразоліл, 2,3-піразоліл, 2,4-імідазолініл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, тієніл, бензотієніл, фурил, бензофурил, бензоімідазолініл, індолініл, піридинизиніл, триазоліл, хінолініл, піразоліл і 5,6,7,8-тетрагідрізохінолін.

Двовалентні радикали, отримані з одновалентних гетероарильних радикалів, назви яких закінчуються на "-іл", внаслідок відщеплення одного атома водню від атома з вільною валентністю, називають шляхом додавання "-іден" до назви відповідного одновалентного радикала, наприклад, піридилна група з двома точками приєднання є піридиліденом. Гетероарил не охоплює та не перекривається з арилом, визначеним вище.

Заміщений гетероарил також включає кільцеві системи, заміщені одним або декількома оксидними (-O-) замісниками, такі як піридиніл-N-оксиди.

"Гетероцикл" означає 4-12-членне моноциклічне, біциклічне або трициклічне насичене або частково ненасичене кільце, що містить щонайменше 2 атоми вуглецю додатково до 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки та азоту. "Гетероцикл" також стосується 5-7-членного гетероциклічного кільця, що містить один або декілька гетероатомів, вибраних з N, O і

S, яке злине з 5-, 6- та/або 7-членним циклоалкілним, гетероциклічним, карбоциклічним ароматичним або гетероароматичним кільцем, за умови, що точка приєднання знаходиться на гетероциклічному кільці. "Гетероцикл" також стосується аліфатичного спіроциклічного кільця, що містить один або декілька гетероатомів, вибраних з N, O і S, за умови, що точка приєднання знаходиться на гетероциклічному кільці. Кільця можуть бути насиченими або можуть мати один або декілька подвійних зв'язків (тобто бути частково ненасиченими). Гетероцикл може бути заміщеним оксо. Точкою приєднання може бути вуглець або гетероатом у гетероциклічному кільці. Гетероцикл не є гетероарилом, визначеним у даному документі.

Прийнятні гетероцикли включають, наприклад (як пронумеровано від положення зв'язку, прийнятого за 1), 1-піролідиніл, 2-піролідиніл, 2,4-імідазолідиніл, 2,3-піразолідиніл, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл і 2,5-піперазиніл. Також передбачаються морфолінільні групи, у тому числі 2-морфолініл і 3-морфолініл (як пронумеровано від кисню, прийнятого за 1). Заміщений гетероцикл також включає кільцеві системи, заміщені одним або декількома оксо фрагментами, такі як піперидиніл-N-оксид, морфолініл-N-оксид, 1-оксо-тіоморфолініл і 1,1-діоксо-тіоморфолініл.

"Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що подія або факт, описані далі, можуть відбуватися або можуть не відбуватися, і що опис включає випадки, коли відбувається подія або факт, і випадки, коли це не відбувається. Наприклад, "необов'язково заміщений алкіл" охоплює як "незаміщений алкіл", так і "заміщений алкіл", визначені нижче. Передбачається, що фахівцям у даній галузі буде зрозуміло стосовно будь-якої групи, яка містить один або декілька замісників, що такі групи не включають будь-яке заміщення або патерни заміщення, які є стерично неможливими, синтетично нездійсненними та/або нестабільними за своєю природою.

Термін "заміщений", як використовується в даному документі, означає, що будь-який один або декілька воднів на певних атомі або групі заміщені вибраними із зазначеної групи, за умови, що не перевищена нормальна валентність певного атома. Якщо замісником є оксо (тобто =O), то на атомі заміщаються 2 водні. Комбінації замісників та/або змінних є припустимими, тільки якщо такі комбінації дають стабільні сполуки або застосовні синтетичні проміжні сполуки. Стабільна сполука або стабільна структура означає сполуку, яка досить стійка, щоб витримати виділення з реакційної суміші та подальше складання в якості засобу, який має щонайменше практичну застосовність. Якщо не вказано інше, замісників називають в основній структурі. Наприклад, має бути зрозумілим, що якщо в якості можливого замісника згадується (циклоалкіл)алкіл, то точка приєднання цього замісника до основної структури знаходиться на алкілній частині.

У деяких варіантах здійснення "заміщений однією або декількома групами" стосується двох воднів на певному атомі або групі, незалежно заміщених двома вибраними замісниками із зазначеної групи замісників. У деяких варіантах здійснення "заміщений однією або декількома групами" стосується трьох воднів на певному атомі або групі, незалежно заміщених трьома вибраними замісниками із зазначеної групи замісників. У деяких варіантах здійснення "заміщений однією або декількома групами" стосується чотирьох воднів на певному атомі або групі, незалежно заміщених чотирма вибраними замісниками із зазначеної групи замісників.

Сполуки, описані в даному документі, включають без обмеження, коли це можливо, такі, які можуть бути отримані фахівцем у даній галузі без зайвого експерименту, їх регіоізмери, їх похідні N-оксиду, їх оптичні ізомери, такі як енантіомери та діастереомери, суміші енантіомерів, у тому числі рацемати, суміші діастереомерів та інші їх суміші, такі, які можуть бути отримані фахівцем у даній галузі шляхом стандартного експерименту. У таких ситуаціях окремі енантіомери або діастереомери, тобто оптично активні форми, можуть бути отримані асиметричним синтезом або розділенням рацематів або сумішей енантіомерів або діастереомерів. Розділення рацематів або сумішей діастереомерів, якщо можливо, може бути виконане, наприклад, загальноприйнятими способами, такими як кристалізація в присутності засобу, який розділяє, або хроматографія з використанням, наприклад, колонки для хіральної високоефективної рідинної хроматографії (HPLC). Крім того, якщо можливо, такі сполуки включають Z- і E- форми (або цис- і транс-форми) сполук із подвійними зв'язками вуглець-вуглець. Якщо сполуки, описані в даному документі, існують у різних таутомерних формах, термін "сполука" призначений включати всі таутомерні форми сполуки, які можуть бути отримані без зайвого експерименту. Такі сполуки також включають кристалічні форми, у тому числі поліморфи та клатрати, за умови, що вони можуть бути отримані фахівцем у даній галузі без зайвого експерименту. Подібним чином, термін "сіль" призначений включати всі ізомери, рацемати, інші суміші, Z- і E-форми, таутомерні форми та кристалічні форми солі сполуки, за умови, що вони можуть бути отримані фахівцем у даній галузі без зайвого експерименту.

"Фармацевтично прийнятні солі" включають без обмеження солі неорганічних кислот, такі як гідрохлорат, фосфат, дифосфат, гідробромат, сульфат, сульфінат, нітрат і подібні солі; а також солі органічної кислоти, такі як малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, ацетат, лактат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, 2-гідроксietилсульфонат, бензоат, саліцилат, стеарат і алканеат, такий як ацетат, солі $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, де n дорівнює 0-4, і подібні солі. Подібним чином, фармацевтично прийнятні катіони включають без обмеження катіони натрію, калію, кальцію, алюмінію, літію та амонію.

Крім того, якщо сполуку, описану в даному документі, одержують у вигляді кислотно-адитивної солі, вільну основу можна отримувати підвищенням основності розчину кислоти солі. Навпаки, якщо продукт є вільною основою, адитивну сіль, зокрема фармацевтично прийнятну адитивну сіль, можна отримувати шляхом розчинення вільної основи в прийнятному органічному розчиннику та обробки розчину кислотою згідно з традиційними процедурами одержання кислотно-адитивних солей з основних сполук. Фахівці в даній галузі встановляють різні методи синтезу, які можуть бути застосовані без зайвого експерименту для одержання нетоксичних фармацевтично прийнятних адитивних солей.

"Сольват", такий як "гідрат", утворюється шляхом взаємодії розчинника зі сполукою. Термін "сполука" призначений включати сольвати, у тому числі гідрати, сполук, за умови, що вони можуть бути отримані фахівцем у даній галузі шляхом стандартного експерименту. Подібним чином "солі" включають сольвати, такі як гідрати, солей, за умови, що вони можуть бути отримані фахівцем у даній галузі шляхом стандартного експерименту. Прийнятними сольватами є фармацевтично прийнятні сольвати, такі як гідрати, у тому числі моногідрати та напівгідрати, за умови, що вони можуть бути отримані фахівцем у даній галузі шляхом стандартного експерименту.

"Хелат" утворюється шляхом координації сполуки з іоном металу за двома (або більшою кількістю) точками. Термін "сполука" призначений включати хелати сполук, за умови, що вони можуть бути отримані фахівцем у даній галузі шляхом стандартного експерименту. Подібним чином, "солі" включають хелати солей.

"Нековалентний комплекс" утворюється шляхом взаємодії сполуки з іншою молекулою, при цьому між сполукою і молекулою не утворюється ковалентний зв'язок. Наприклад, комплексоутворення може відбуватися за допомогою ван-дер-ваальсових взаємодій, водневого зв'язку і електростатичних взаємодій (які також називають іонним зв'язком). Такі нековалентні комплекси передбачені терміном "сполука", за умови, що вони можуть бути отримані фахівцем у даній галузі шляхом стандартного експерименту.

Термін "водневий зв'язок" стосується утворення асоціації між електронегативним атомом (також відомим як акцептор водневого зв'язку) і атомом водню, приєднаним до другого відносно електронегативного атома (також відомого як донор водневого зв'язку). Прийнятні донор і акцептори водневого зв'язку добре відомі в медичній хімії (G. C. Pimentel and A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor and O. Kennard, *"Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals"*, *Accounts of Chemical Research*, 17, pp. 320-326 (1984)).

Передбачається, що використані в даному документі терміни "група", "радикал" або "фрагмент" є синонімами та включають функціональні групи або фрагменти молекул, що можуть приєднуватися по зв'язку або до інших фрагментів молекул.

Термін "активний засіб" використовується для позначення хімічної речовини, що характеризується біологічною активністю. У деяких варіантах здійснення "активним засобом" виступає хімічна речовина, що є фармацевтично корисною.

"Терапія", "лікування", або "обробка", або "полегшення" стосується введення щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, суб'єктові, який страждає від захворювання або порушення, або, який проявляє симптом захворювання або порушення, або схильному до захворювання або порушення, з метоювиліковування, підліковування, полегшення, ослаблення, зміни, лікування, усунення, досягнення позитивної динаміки або впливу щодо раку, симптомів захворювання або порушення, або схильності до захворювання або порушення. У деяких варіантах здійснення захворюванням або порушенням може бути рак. У деяких варіантах здійснення захворюванням або порушенням може бути запальне захворювання.

Термін "ефективна кількість" стосується кількості щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, ефективною для "лікування", як визначено вище, захворювання або порушення у суб'єкта, що реагує на інгібування Syk. Ефективна кількість може викликати будь-яку зі змін, які можна спостерігати або вимірювати у суб'єкта, як описано вище у визначенні "терапії", "лікування", "обробки" і "полегшення". Наприклад, у випадку раку ефективна кількість може зменшувати

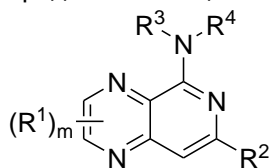
число ракових або пухлинних клітин; зменшувати розмір пухлини; інгібувати або зупиняти інфільтрацію пухлинних клітин у периферичні органи, у тому числі, наприклад, поширення пухлини в м'яку тканину та кістку; інгібувати та зупиняти метастазування пухлини; інгібувати та зупиняти ріст пухлини; послабляти певною мірою один або декілька симптомів, асоційованих з раком, зменшувати захворюваність і смертність; покращувати якість життя або характеризуватися комбінацією таких ефектів. Ефективною кількістю може бути кількість, достатня для пом'якшення симптомів захворювання, що реагує на інгібування кінази Syk.

Термін "ефективна кількість" також може стосуватися кількості щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, ефективною для інгібування активності Syk у суб'єкта, що реагує на інгібування Syk.

Термін "інгібування" означає зниження вихідної активності біологічної активності або процесу. "Інгібування Syk" стосується зниження активності кінази Syk як прямої або опосередкованої відповіді на присутність щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, відносно активності кінази Syk за відсутності щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі. Зниження активності може бути викликане прямою взаємодією щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, з кіназою Syk або викликане взаємодією щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, з одним або декількома іншими факторами, які у свою чергу впливають на активність щонайменше однієї кінази. Наприклад, присутність щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї її фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, може знижувати активність щонайменше однієї кінази шляхом прямого зв'язування з кіназою Syk, шляхом забезпечення (прямо або опосередковано) іншого фактора для зниження активності щонайменше однієї кінази або шляхом (прямо або опосередковано) зниження кількості щонайменше однієї кінази, присутньої у клітині або організмі.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Представлена щонайменше одна сполука формули (I),



(I),

та/або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери, таутомери, або суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^1 незалежно вибраний з водню, галогену, -CN, гідроксилу, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу, необов'язково заміщеного C_3 - C_6 циклоалкілу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкоксі,

R^2 являє собою -NR⁵R⁶, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁹, -NR⁵S(O)_nR⁸, -NR⁵S(O)_nNR¹⁰R¹¹, -NR⁵C(O)OR⁷, -NR⁵C(O)NR¹⁰R¹¹, -S(O)_nNR⁵R⁶, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений алкеніл і необов'язково заміщений алкініл;

або являє собою циклоалкіл, гетероцикл, арил, гетероарил, який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁷, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁹, -NR⁵S(O)_nR⁸, -NR⁵S(O)_nNR¹⁰R¹¹, -NR⁵C(O)OR⁷, -NR⁵C(O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -S(O)_nNR⁵R⁶, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарила, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу,

R^3 і R^4 незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарила та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁷, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁹, -NR⁵S(O)_nR⁸, -NR⁵S(O)_nNR¹⁰R¹¹, -NR⁵C(O)OR⁷, -NR⁵C(O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -S(O)_nNR⁵R⁶, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарила, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу,

або R^3 і R^4 разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 4-12-членне моноциклічне, злине біциклічне або спіроциклічне кільце, що необов'язково містить додаткові 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁷, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁹,

$-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^5\text{R}^6$, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу,

5 m дорівнює 0, 1 або 2,

n дорівнює 1 або 2,

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміду, необов'язково заміщеного сульфонаміду,

10 або R^5 і R^6 , R^5 і R^7 , R^5 і R^8 , R^5 і R^9 , а також R^5 і R^{10} разом з атомом(ами), до якого вони приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та

20 необов'язково заміщеного аміду, необов'язково заміщеного сульфонаміду;
де кожна вищезгадана необов'язково заміщена група, для якої замісник(и) конкретно не позначений, може бути незаміщеною або незалежно заміщеною, наприклад, одним або декількома, наприклад, одним, двома або трьома, замісниками, незалежно вибраними з C_1 - C_4 алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероциклу, гетероарилу, арил- C_1 - C_4 алкілу-, гетероарил- C_1 - C_4 алкілу-, C_1 - C_4 галогеналкілу-, $-\text{OC}_1$ - C_4 алкілу, $-\text{OC}_1$ - C_4 алкілфенілу, $-\text{C}_1$ - C_4 алкіл- OH , $-\text{C}_1$ - C_4 алкіл- $\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 алкілу, $-\text{OC}_1$ - C_4 галогеналкілу, галогену, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_1$ - C_4 алкіл- NH_2 , $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкіл)(C_1 - C_4 алкілу), $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкіл)(C_1 - C_4 алкілфенілу), $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкілфенілу), ціано, нітро, оксо, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_4 алкілу, $-\text{CON}(\text{C}_1$ - C_4 алкіл)(C_1 - C_4 алкілу), $-\text{CONH}(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенілу})$, $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкіл) $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкіл) $\text{C}(\text{O})(\text{фенілу})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 алкілу, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 фенілу, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 галогеналкілу, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 алкілу, $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{SO}_2(\text{фенілу})$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_4 галогеналкілу), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенілу})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{NHSO}_2(\text{фенілу})$ та $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_4 галогеналкілу), у яких кожний з фенілу, арилу, гетероциклу та гетероарилу необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, циклоалкілу, гетероциклу, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галогеналкілу-, $-\text{OC}_1$ - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкіл- OH , $-\text{C}_1$ - C_4 алкіл- $\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 алкілу, $-\text{OC}_1$ - C_4 галогеналкілу, ціано, нітро, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_4 алкілу, $-\text{CON}(\text{C}_1$ - C_4 алкіл)(C_1 - C_4 алкілу), $-\text{CONH}(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкіл) $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{SO}_2(\text{фенілу})$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_4 галогеналкілу), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{фенілу})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_4 алкілу), $-\text{NHSO}_2(\text{фенілу})$ та $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_4 галогеналкілу).

40 У деяких варіантах здійснення R^1 незалежно вибраний з водню, галогену, гідроксилу, $-\text{CN}$, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу, необов'язково заміщеного C_3 - C_6 циклоалкілу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкоксі.

У деяких варіантах здійснення R^1 незалежно вибраний з водню, галогену, $-\text{CN}$, гідроксилу або вибраний з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, N-метиламіно, N-етиламіно, N-н-пропіламіно, N-ізо-пропіламіно, метоксі, етоксі, пропоксі, ізопропоксі, кожний з яких необов'язково заміщений.

У деяких варіантах здійснення R^1 незалежно вибраний з водню, гідроксилу та алкілу.

У деяких варіантах здійснення m дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою C_5 - C_{10} арил, 3-8-членний гетероцикл або 5-10-членний гетероарил, який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^5\text{R}^6$, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу, необов'язково заміщеного C_3 - C_8 циклоалкілу, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного C_5 - C_{10} арилу, необов'язково заміщеного C_2 - C_6 алкенілу та необов'язково заміщеного C_2 - C_6 алкінілу,

60 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково

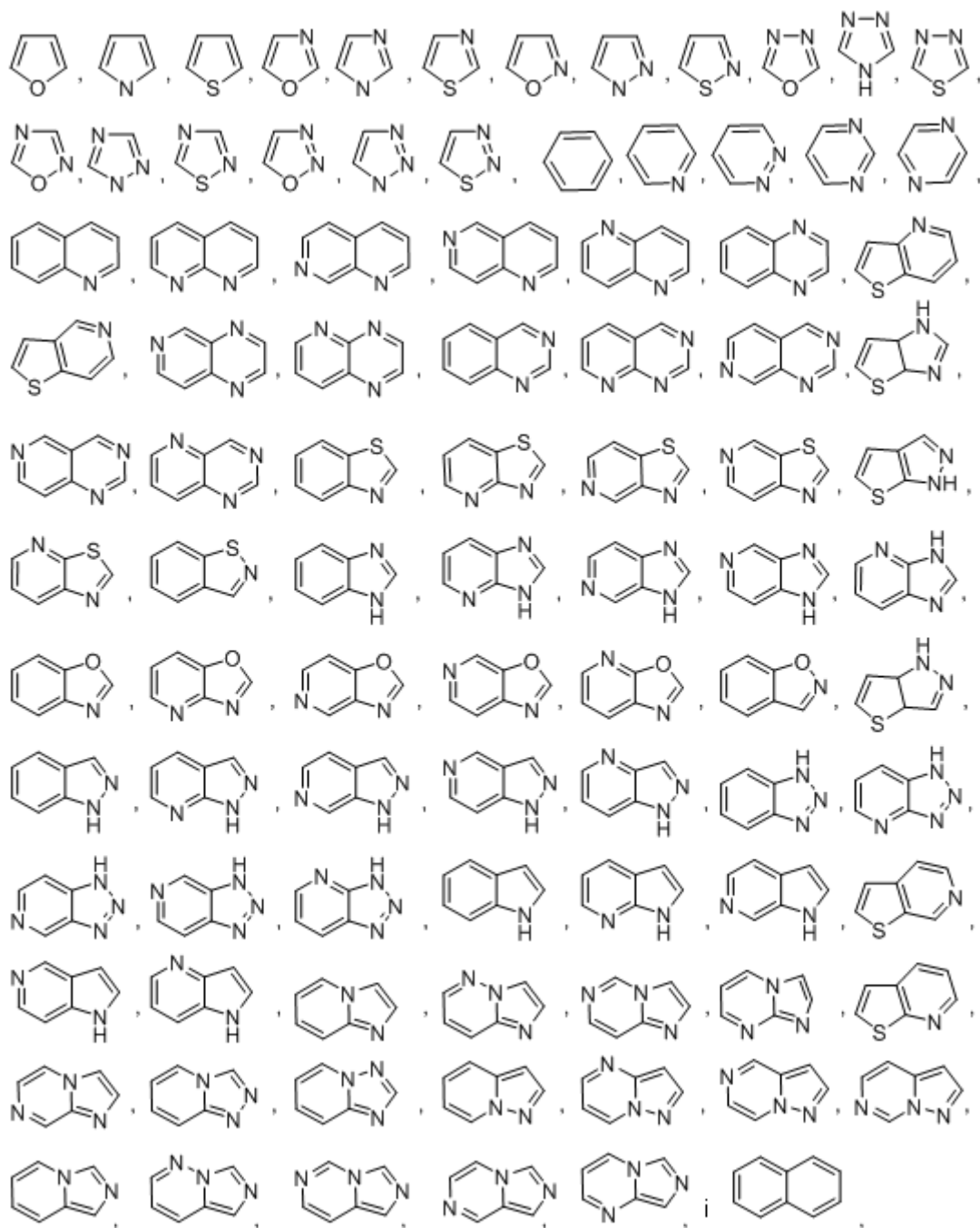
заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміду, необов'язково заміщеного сульфонаміду, або R^5 і R^6 , R^5 і R^7 , R^5 і R^8 , R^5 і R^9 , а також R^5 і R^{10} разом з атомом(ами), до якого вони

5 приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та
10 необов'язково заміщеного аміду, необов'язково заміщеного сульфонаміду.

У деяких варіантах здійснення R^2 незалежно вибраний з фенілу, нафтилу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, піразолілу, імідазолінілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тієнілу, фурилу, бензофурилу, бензотієнілу, бензоімідазолінілу, індолілу, хінолінілу, піроморфолінілу, тетрагідрофурилу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу, оксазепанілу, який необов'язково заміщений однією або декількома
15 групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, або вибраний з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу та трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, циклогексенілу, піролідинілу, тетрагідрофурилу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу, оксазепанілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, піразолілу, імідазолінілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тієнілу, фурилу, бензофурилу, бензотієнілу, бензоімідазолінілу, індолілу, хінолінілу, фенілу, нафтилу, кожний з яких
20 необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу.

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміду, необов'язково заміщеного сульфонаміду,
35 або R^5 і R^6 , R^5 і R^7 , R^5 і R^8 , R^5 і R^9 , а також R^5 і R^{10} разом з атомом(ами), до якого вони приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміду, необов'язково заміщеного сульфонаміду.

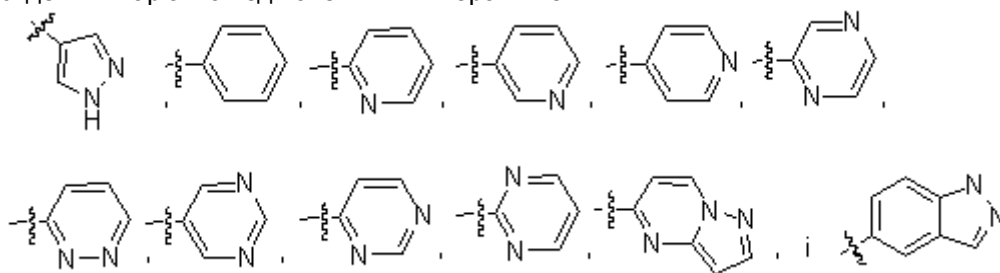
40 У деяких варіантах здійснення R^2 вибраний з



який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -
 NR^5R^6 , $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$,
 $\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^5\text{R}^6$, або вибраний з метилу,
 5 етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу та трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу,
 циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, циклогексенілу, піролідинілу, тетрагідрофурилу,
 піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу,
 оксазепанілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, піразолілу, імідазолінілу,
 оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тієнілу, фурилу, бензофурилу, бензотієнілу,
 10 бензоімідазолінілу, індолілу, хінолінілу, фенілу, нафтилу, кожний з яких необов'язково
 заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$,
 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^5\text{R}^6$, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково
 заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного
 15 гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та
 необов'язково заміщеного алкінілу.

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміду, необов'язково заміщеного сульфонамід, або R^5 і R^6 , R^5 і R^7 , R^5 і R^8 , R^5 і R^9 , а також R^5 і R^{10} разом з атомом(ами), до якого вони приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного амід, необов'язково заміщеного сульфонамід.

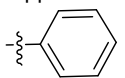
У деяких варіантах здійснення R^2 вибраний з



який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, або вибраний з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу та трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, циклогексенілу, піролідинілу, тетрагідрофурилу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу, оксазепанілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, піразолілу, імідазолінілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тіенілу, фурилу, бензофурилу, бензотієнілу, бензоімідазолінілу, індолілу, хінолінілу, фенілу, нафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу.

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково замінений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміненого нижчого алкілу, необов'язково заміненого нижчого алкоксилу, необов'язково заміненого нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміненого нижчого алкілацилу, необов'язково заміненого циклоалкілу, необов'язково заміненого гетероциклу, необов'язково заміненого аміно та необов'язково заміненого аміду, необов'язково заміненого сульфонаміду, або R^5 і R^6 , R^5 і R^7 , R^5 і R^8 , R^5 і R^9 , а також R^5 і R^{10} разом з атомом(ами), до якого вони приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково замінено однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміненого нижчого алкілу, необов'язково заміненого нижчого алкоксилу, необов'язково заміненого нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміненого нижчого алкілацилу, необов'язково заміненого циклоалкілу, необов'язково заміненого гетероциклу, необов'язково заміненого аміно та необов'язково заміненого аміду, необов'язково заміненого сульфонаміду.

У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою

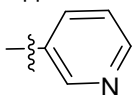


який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, - NR^5R^6 , - OR^7 , - $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, - $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, - CN , - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, - $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, - $\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, - $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, - $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, - NO_2 , - $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^5\text{R}^6$, або вибраний з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу та трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу,

циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, циклогексенілу, піролідінілу, тетрагідрофурилу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу, оксазепанілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, піразолілу, імідазолінілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тієнілу, фурилу, бензофурилу, бензотієнілу, бензоімідазолінілу, індолілу, хінолінілу, фенілу, нафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу.

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміду, необов'язково заміщеного сульфонамід, або R^5 і R^6 , R^5 і R^7 , R^5 і R^8 , R^5 і R^9 , а також R^5 і R^{10} разом з атомом(ами), до якого вони приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного амід, необов'язково заміщеного сульфонамід.

У деяких варіантах здійснення R^2 являє собою



який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, або вибраний з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу та трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, циклогексенілу, піролідінілу, тетрагідрофурилу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу, оксазепанілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, піразолілу, імідазолінілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тієнілу, фурилу, бензофурилу, бензотієнілу, бензоімідазолінілу, індолілу, хінолінілу, фенілу, нафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу.

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного амід, необов'язково заміщеного сульфонамід, або R^5 і R^6 , R^5 і R^7 , R^5 і R^8 , R^5 і R^9 , а також R^5 і R^{10} разом з атомом(ами), до якого вони приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного амід, необов'язково заміщеного сульфонамід.

У деяких варіантах здійснення R^3 і R^4 незалежно вибрані з водню, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_8 циклоалкілу, C_5 - C_{10} арилу, 5-10-членного гетероарилу та 3-8-членного гетероциклу, кожний з

яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^5\text{R}^6$, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу, необов'язково заміщеного C_3 - C_8 циклоалкілу, необов'язково заміщеного 3-8-

членного гетероциклу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарила, необов'язково заміщеного C_5 - C_{10} арила, необов'язково заміщеного C_2 - C_6 алкенілу та необов'язково заміщеного C_2 - C_6 алкінілу, або R^3 і R^4 разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 4-12-членне моноциклічне, злине біциклічне або спіроциклічне кільце, що необов'язково містить додаткові 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^5\text{R}^6$, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу, необов'язково заміщеного C_3 - C_8 циклоалкілу, необов'язково заміщеного 3-8-членного гетероциклу, необов'язково заміщеного 5-10-членного гетероарила, необов'язково заміщеного C_5 - C_{10} арила, необов'язково заміщеного C_2 - C_6 алкенілу та необов'язково заміщеного C_2 - C_6 алкінілу,

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарила та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміді, необов'язково заміщеного сульфонаміді,

або R^5 і R^6 , R^5 і R^7 , R^5 і R^8 , R^5 і R^9 , а також R^5 і R^{10} разом з атомом(ами), до якого вони приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміді, необов'язково заміщеного сульфонаміді.

У деяких варіантах здійснення R^3 і R^4 незалежно вибрані з водню, метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу та трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, циклогексенілу, фенілу, нафтилу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, піразолілу, імідазолінілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тієнілу, фурилу, бензофурилу, бензотієнілу, бензоімідазолінілу, індолілу, хінолінілу та піролідинілу, тетрагідрофурилу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу, оксазепанілу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^5\text{R}^6$, або вибрані з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу та трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, циклогексенілу, піролідинілу, тетрагідрофурилу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу, оксазепанілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, піразолілу, імідазолінілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тієнілу, фурилу, бензофурилу, бензотієнілу, бензоімідазолінілу, індолілу, хінолінілу, фенілу, нафтилу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, кожний з яких є необов'язково заміщеним,

або R^3 і R^4 разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 4-12-членне моноциклічне, злине біциклічне або спіроциклічне кільце, що необов'язково містить додаткові 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^5\text{R}^6$, або вибрані з метилу, етилу, н-пропілу, ізо-пропілу, н-бутилу, ізо-бутилу та трет-бутилу, необов'язково заміщеного циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, циклогексенілу, піролідинілу, тетрагідрофурилу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу, оксазепанілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, піразолілу, імідазолінілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, тієнілу, фурилу, бензофурилу, бензотієнілу, бензоімідазолінілу, індолілу, хінолінілу, необов'язково заміщеного фенілу, нафтилу, необов'язково заміщеного C_2 - C_6 алкенілу та необов'язково заміщеного C_2 - C_6 алкінілу, кожний з яких є необов'язково заміщеним,

гетероатоми, вибрані з N, O і N, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу,

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміді, необов'язково заміщеного сульфонаміді,

або R^5 і R^6 , R^5 і R^7 , R^5 і R^8 , R^5 і R^9 , а також R^5 і R^{10} разом з атомом(ами), до якого вони приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміді, необов'язково заміщеного сульфонаміді.

У деяких варіантах здійснення R^3 і R^4 разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 7-14-членне спіроциклічне кільце, що необов'язково містить додаткові 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і N, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^7$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5S(O)_nNR^{10}R^{11}$, $-NR^5C(O)OR^7$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-S(O)_nNR^5R^6$, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного алкенілу та необов'язково заміщеного алкінілу,

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміді, необов'язково заміщеного сульфонаміді,

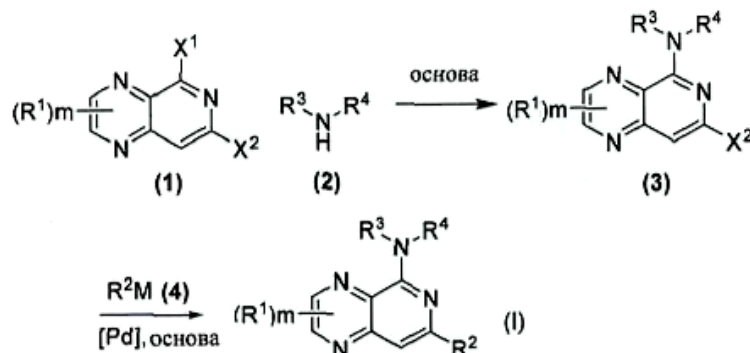
або R^5 і R^6 , R^5 і R^7 , R^5 і R^8 , R^5 і R^9 , а також R^5 і R^{10} разом з атомом(ами), до якого вони приєднуються, можуть утворювати кільце, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, ціано, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкоксилу, необов'язково заміщеного нижчого алкілсульфонілу, необов'язково заміщеного нижчого алкілацилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклу, необов'язково заміщеного аміно та необов'язково заміщеного аміді, необов'язково заміщеного сульфонаміді.

У деяких варіантах здійснення необов'язково заміщений нижчий алкіл вибраний з CF_3 , CF_2H , аміноалкілу, гідроксіалкілу, алкоксиалкілу та галогеналкілу.

Також представлена щонайменше одна сполука, вибрана зі сполук 1-516 та/або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль.

Сполуки, описані в даному документі, та/або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути синтезовані з комерційно доступних вихідних матеріалів за допомогою способів, добре відомих в даній галузі, разом з розкриттям даної патентної заявки. Наступні схеми ілюструють способи одержання більшості сполук, розкритих у даному документі.

Схема I



Як показано на схемі I, сполуки формули (1) можуть реагувати зі сполуками формули (2), де n , R^1 , R^2 і R^3 визначені в даному документі, X^1 і X^2 являють собою галоген, вибраний з Cl, Br або I, у присутності основи, такої як без обмеження K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH, Et_3N або діізопропілетиламін (DIPEA), з утворенням сполук формули (3), які можуть реагувати зі сполуками формули (4), де R^2 визначений у даному документі, M вибраний з боронової кислоти/складного ефіру або олова, заміщених C_1 - C_4 алкільними групами, при каталізі паладієвим реагентом, таким як без обмеження $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ або $Pd(PPh_3)_4$, і лігандом, таким як без обмеження Ph_3P , tBu_3P , 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтален (BINAP), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (dppf) або 1,3-біс(2,6-дипропілфеніл)-1H-імідазол-3-ію хлорид, у присутності основи, такої як без обмеження K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, $t-BuONa$, $t-BuOK$, Et_3N або діізопропілетиламін (DIPEA), з утворенням сполуки формули (I).

Отримані таким чином сполуки далі можуть бути модифіковані за їхніми периферичними положеннями з отриманням бажаних сполук. Синтетичні хімічні трансформації описані, наприклад, в R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е вид., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); і L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) і в подальших їх виданнях.

Перед застосуванням щонайменше одну сполуку та/або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль, описаних в даному документі, можна очищати за допомогою колонкової хроматографії, високоефективної рідинної хроматографії, кристалізації або інших прийнятних способів.

Також представлена композиція, що містить щонайменше одну сполуку та/або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Композиція, що містить щонайменше одну сполуку та/або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, може бути введена різними відомими шляхами, такими як пероральний, парентеральний, за допомогою інгаляційного розпилення або через імплантований резервуар. Термін "парентеральний", як використовується в даному документі, включає техніки підшкірної, внутрішньошкірної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової, внутрішньосуглобової, внутрішньоартеріальної, внутрішньосиновіальної, інтратеральної, інтратекальної, внутрішньовогнищевої та внутрішньочерепної ін'єкції або інфузії.

Пероральна композиція може являти собою будь-яку лікарську форму, прийнятну для перорального введення, включаючи без обмеження таблетки, капсули, емульсії та водні суспензії, дисперсії та розчини. Традиційно застосовувані носії для таблеток включають лактозу та кукурудзяний крохмаль. Як правило, у таблетки також додають змащувальні засоби, такі як стеарат магнію. Для перорального введення у формі капсул придатні розріджувачі включають лактозу та сухий кукурудзяний крохмаль. Якщо водні суспензії або емульсії вводяться перорально, то активний інгредієнт може бути суспендованим або розчиненим у масляній фазі, комбінований з емульгуючими або суспендуючими засобами. За необхідності можуть бути додані певні підсолоджувачі, ароматизатори або барвники.

Стерильна композиція для ін'єкції (наприклад, водна суспензія або суспензія, яка містить масло) може бути складена згідно з техніками, відомими в даній галузі, з використанням прийнятних диспергуючих або змочувальних засобів (таких як, наприклад, Tween 80) і

суспендуючих засобів. Стерильна проміжна сполука для ін'єкції також може являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкції в нетоксичному розріджувачі або розчиннику, прийнятних для парентерального введення, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. В якості фармацевтично прийнятних середовищ та розчинників можна застосовувати маніт, воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла традиційно використовуються в якості розчинника або суспендуючого середовища (наприклад, синтетичні моно- або диіліцериди). Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота та її гліцеридні похідні, застосовні у проміжних сполуках ін'єкційних препаратів, так само як і природні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія або рицинова олія, особливо в їх поліоксиетильованих формах. Такі масляні розчини або суспензії також можуть містити довголанцюговий спиртовий розріджувач або дисперсант, або карбоксиметилцелюлозу, або подібні диспергуючі засоби.

Інгаляційна композиція може бути отримана згідно з техніками, добре відомими в галузі одержання фармацевтичних препаратів, і може бути отримана у вигляді розчинів у фізіологічному розчині з використанням бензилового спирту або інших прийнятних консервантів, стимуляторів абсорбції для посилення біодоступності, фторвуглеців та/або інших засобів, що розчиняють, або диспергуючих засобів, відомих у даній галузі техніки.

Місцеводіюча композиція може бути складена у формі масла, крему, лосьйону, мазі та т. п. Прийнятні носії для композиції включають рослинні або мінеральні масла, медичний вазелін (білий м'який парафін), жири або масла з розгалуженим ланцюгом, тваринні жири та високомолекулярні спирти (більше C12). У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятним носієм є носій, у якому розчиняється активний інгредієнт. Також можуть бути включені емульгатори, стабілізатори, зволожувальні засоби та антиоксиданти, а також засоби, що надають колір або аромат, за необхідності. Крім того, у таких місцеводіючих складах можуть бути використані підсилювачі проникності через шкіру. Приклади таких підсилювачів можна знайти в патентах США №№ 3989816 і 4444762.

Креми можуть бути складені із суміші мінерального масла, самоемульгуючого бджолиного воску та води, у яку підмішана суміш активного інгредієнта, розчиненого в невеликій кількості олії, такої як мигдальна олія. Приклад такого крему включає приблизно 40 частин води, приблизно 20 частин бджолиного воску, приблизно 40 частин мінерального масла та приблизно 1 частину мигдальної олії. Мазі можуть бути складені шляхом змішування розчину активного інгредієнта в рослинній олії, такій як мигдальна олія, з теплим м'яким парафіном і забезпечення охолодження суміші. Приклад такої мазі включає приблизно 30 ваг. % мигдальної олії та приблизно 70 ваг. % білого м'якого парафіну.

Фармацевтично прийнятний носій стосується носія, який є сумісним з активними інгредієнтами композиції (а в деяких варіантах здійснення, здатним стабілізувати активні інгредієнти) і нешкідливим для суб'єкта, що підлягає лікуванню. Наприклад, засоби, що розчиняють, такі як циклодекстрини (які утворюють специфічні, більш розчинні комплекси зі щонайменше однією сполукою та/або щонайменше однією фармацевтично прийнятною сіллю, описаних в даному документі), можуть бути використані в якості фармацевтичних наповнювачів для доставки активних інгредієнтів. Приклади інших носіїв включають колоїдний діоксид кремнію, стеарат магнію, целюлозу, лаурилсульфат натрію та барвники, такі як D&C Yellow № 10.

Прийнятні *in vitro* аналізи можуть використовуватися для попередньої оцінки ефективності щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, щодо інгібування активності кінази Syk. Щонайменше одну сполуку та/або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, можна додатково перевірити на ефективність лікування запального захворювання за допомогою *in vivo* аналізів. Наприклад, сполуки, описані в даному документі, та/або їх фармацевтично прийнятні солі можна ввести тварині (наприклад, мишачій моделі), що страждає запальним захворюванням, та оцінити їх терапевтичні ефекти. На основі результатів також можна визначити належний діапазон дозування та шлях введення для тварин, таких як люди.

Також представлений спосіб інгібування активності кінази Syk. Спосіб передбачає контакт щонайменше однієї кінази з деякою кількістю щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі, ефективною для інгібування активності кінази Syk.

Для досягнення сприятливого терапевтичного або профілактичного ефекту, наприклад у суб'єктів із запальним захворюванням або запальним розладом, можна використовувати щонайменше одну сполуку та/або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль, описані в

даному документі. Термін "запальне захворювання" або "запальний розлад" стосується патологічних станів, що призводять до запалення, як правило, викликаних хемотаксисом нейтрофілів. Приклади таких порушень включають запальні захворювання шкіри, у тому числі псоріаз і атопічний дерматит; системну склеродермію та склероз; реакції, асоційовані із запальним захворюванням кишечника (IBD) (такі як хвороба Крона та виразковий коліт); ішемічно-реперфузійні порушення, у тому числі хірургічне реперфузійне ушкодження тканини, міокардіальні ішемічні стани, такі як інфаркт міокарда, зупинка серця, реперфузія після хірургічного втручання на серці та звуження після черезшкірної трансклюмінальної коронарної ангіопластики, удар і аневризми черевної аорти; набряк мозку на фоні удару; травму черепа, гіповолемічний шок; асфіксію; синдром дихальної недостатності у дорослих; гостре легеневе ушкодження; хворобу Бехчета; дерматоміозит; поліміозит; розсіяний склероз (MS); дерматит; менінгіт; енцефаліт; увеїт; остеоартрит; вовчаковий нефрит; аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит (RA), синдром Шегрена, васкуліт; захворювання, що включають діapedез лейкоцитів; запалення центральної нервової системи (CNS), синдром ушкодження декількох органів на фоні сепсису або травми; алкогольний гепатит; бактеріальну пневмонію; захворювання, опосередковані комплексами антиген-антитіло, у тому числі гломерулонефрит; сепсис; саркоїдоз; імунопатологічні реакції на трансплантацію тканини/органу; запалення у легенях, у тому числі плеврит, альвеоліт, васкуліт, пневмонія, хронічний бронхіт, бронхоектаз, дифузійний панбронхіоліт, гіперчутливий пневмоніт, ідіопатичний легеневий фіброз (IPF), кістозний фіброз і т. п. Переважні показання включають без обмеження хронічне запалення, аутоімунний діабет, ревматоїдний артрит (RA), ревматоїдний спондиліт, подагричний артрит та інші стани, пов'язані з артритом, розсіяний склероз (MS), астму, системний червоний вовчак, синдром дихальної недостатності у дорослих, хворобу Бехчета, псоріаз, хронічне легеневе запальне захворювання, реакцію "трансплантат проти хазяїна", хворобу Крона, виразковий коліт, запальне захворювання кишечника (IBD), хворобу Альцгеймера та лихоманку, разом з будь-яким захворюванням або порушенням, які пов'язані з запаленням та споріднених порушень.

Щонайменше одну сполуку та/або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, можна використовувати для досягнення сприятливого терапевтичного або профілактичного ефекту, наприклад у суб'єктів з аутоімунним захворюванням. Термін "аутоімунне захворювання" стосується захворювання або порушення, що зумовлено власними тканинами або органами індивідуума та/або направлене проти них, або їх косегрегації або прояву, або стану, обумовленого ними. Приклади аутоімунних захворювань включають без обмеження вовчак, міастенію гравіс, розсіяний склероз (MS), ревматоїдний артрит (RA), псоріаз, запальне захворювання кишечника, астму та ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, а також мієлоїдне проліферативне порушення, таке як мієлофіброз, PV/ET (мієлофіброз на фоні істинної поліцитемії або есенційної тромбоцитемії).

У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку та/або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, вводять у комбінації з іншим терапевтичним засобом. У деяких варіантах здійснення іншим терапевтичним засобом є засіб, який зазвичай вводять пацієнтам із захворюванням або станом, який лікують. Наприклад, іншим терапевтичним засобом може бути протизапальний засіб або протипухлинний засіб залежно від захворювання або стану, який лікують. Щонайменше одну сполуку та/або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, можна вводити з іншим терапевтичним засобом в одній лікарській формі або у вигляді окремої лікарської форми. При введенні у вигляді окремої лікарської форми, інший терапевтичний засіб можна вводити перед, одночасно або після введення щонайменше однієї сполуки та/або щонайменше однієї фармацевтично прийнятної солі, описаних у даному документі.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку та/або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль, описані в даному документі, вводять у комбінації з протизапальним засобом. Необмежуючі приклади протизапальних засобів включають кортикостероїди (наприклад, флутиказону пропіонат, беклометазону дипропіонат, мометазону фуруат, триамцинолону ацетонід або будезонід), засоби, які модифікують перебіг захворювання (наприклад, протималарійні засоби, метотрексат, сульфасалазин, мезаламін, азатіоприн, 6-меркаптопурин, метронідазол, золото для ін'єкції та перорального прийому або D-пеніциламін), нестероїдні протизапальні лікарські засоби (наприклад, ацетомінофен, аспірин, саліцилат натрію, кромоглікат натрію, саліцилат магнію, холінмагній саліцилат, саліцилсаліцилову кислоту, ібупрофен, напроксен, диклофенак, дифлунісал, етодолак, фенпрофен кальцію, флурипрофен, піроксикам, індометацин, кетопрофен, кеторолак трометамін, меклофенамат, меклофенамат натрію, мефенамову кислоту, набуметон, оксапрозин, фенілбутилнітрон (PBN),

суліндак або толметин), інгібітори COX-2, інгібітори синтезу/вивільнення цитокінів (наприклад, антитіла проти цитокінів, антитіла проти цитокінового рецептора та т. п.).

ПРИКЛАДИ

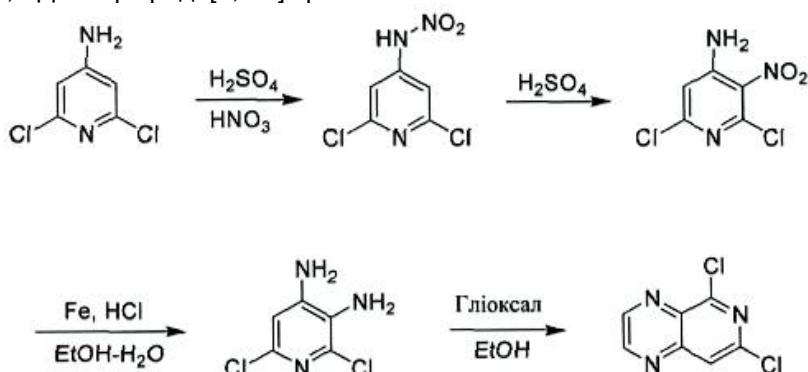
Нижченаведені приклади призначені виключно для ілюстрації та не повинні розглядатися як обмежуючі будь-яким чином. Були докладені зусилля для забезпечення точності щодо застосовуваних чисел (наприклад, кількостей, температури та т. п.), але повинні враховуватися деякі експериментальні помилки та відхилення. Якщо не зазначене інше, частини є ваговими частинами, температура дана в градусах Цельсія, а тиск є атмосферним або близьким до такого. Усі дані MS перевірялися за допомогою Agilent 6120 та/або Agilent 1100. Усі реагенти, за винятком проміжних сполук, застосовані у даному винаході, є комерційно доступними. Усі назви сполук, за винятком реагентів, складені за допомогою Chemdraw 8.0.

У наступних прикладах застосовуються нижченаведені аббревіатури

Вос трет-бутоксикарбоніл,
 Вос₂O ди-трет-бутил-дикарбонат,
 CDI N,N'-карбонілдіімідазол,
 DAST діетиламіносірки трифторид,
 DCM дихлорметан,
 DMF N,N-диметилформамід,
 DMAP 4-диметиламінопіридин,
 DIPEA N,N-діізопропілетиламін,
 EDCI 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид,
 EtOAc/EA етилацетат,
 Et₃N триетиламін,
 HATU O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетра-метилуронію гексафторфосфат,
 HOAc оцтова кислота,
 HOBt гідроксибензотріазол,
 мл мілілітр(и),
 хв. хвилини(и),
 MeOH метанол,
 MsCl метансульфонілхлорид,
 NaH гідрид натрію,
 PE петролейний ефір,
 Pd(dppf)Cl₂ 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид,
 Pd₂(dba)₃ трис(добензиліденацетон)дипаладій(0),
 Pd(PPh₃)₄ тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0),
 PPh₃ трифенілфосфін,
 TBDMSCl трет-бутилдиметилсилілхлорид,
 TMSNCO триметилсилілізоціанат,
 THF тетрагідрофуран.

Проміжна сполука 1

5,7-Дихлорпіrido[4,3-b]піразин



(A) N-(2,6-Дихлорпіридин-4-іл)нітрамід

2,6-Дихлорпіридин-4-іламін (10,0 г, 61 ммоль) повільно додавали до концентрованої сірчаної кислоти (64 мл) зі швидкістю, що підтримувала внутрішню температуру реакції <10 °С. Потім суміш охолоджували до -5 °С і по краплинах додавали азотну кислоту (90 %, 30 мл), щоб підтримувати температури реакції нижче 0 °С протягом 40 хвилин. Реакційну суміш збовтували

при 0 °C протягом 2 годин, а потім виливали в крижану воду (500 мл). Названу сполуку виділяли шляхом фільтрації та сушили *in vacuo* для наступної стадії.

2,6-Дихлор-3-нітропіридин-4-амін

N-(2,6-Дихлорпіридин-4-іл)нітрамід з попередньої стадії повільно додавали до концентрованої сірчаної кислоти (64 мл) зі швидкістю, достатньою для підтримання внутрішньої температури реакції <40 °C. Потім реакційну суміш збовтували при 100 °C протягом 1 години, виливали в крижану воду (300 мл) і підлугувували 6 М розчином NaOH (приблизно 190 мл) для досягнення pH=9,5. Осад збирали шляхом фільтрації та сушили *in vacuo* з одержанням названої сполуки.

(C) 2,6-Дихлорпіридин-3,4-діамін

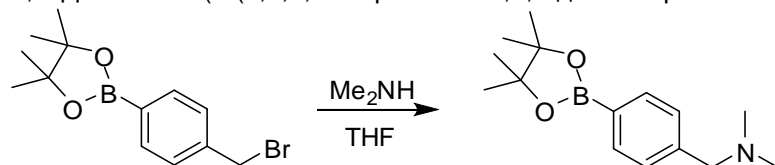
До розчину 2,6-дихлор-3-нітропіридин-4-аміну в етанолі (150 мл) додавали порошок заліза (14,3 г, 0,255 моль), воду (46 мл), а потім концентровану HCl (28 мл). Потім реакційну суміш збовтували при 95 °C протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури та нейтралізували. Осад збирали шляхом фільтрації та сушили *in vacuo*. Потім неочищений продукт обробляли водою (200 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×200 мл). Об'єднані екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням 7,85 г названої сполуки (86,5 % вихід).

(D) 5,7-Дихлорпіридо[4,3-b]піразин

Суміш розчину 2,6-дихлорпіридин-3,4-діаміну (7,85 г, 0,044 моль) в етанолі та 40 % розчину гліоксалу у воді (26 г, 0,178 моль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім її охолоджували до температури навколишнього середовища, збирали осад, промивали EtOH і сушили *in vacuo* з одержанням названої сполуки (7,32 г, 83 % вихід).

Проміжна сполука 2

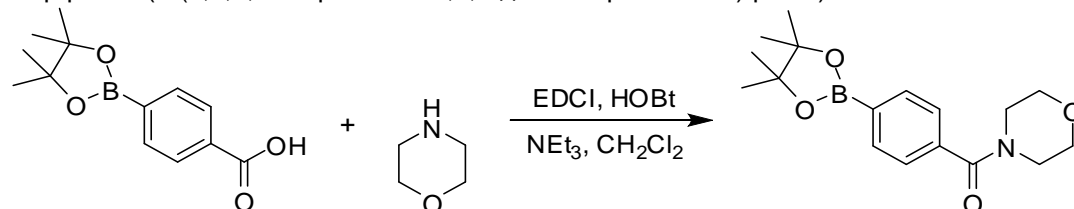
N,N-Диметил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метанамін



Суміш 2-(4-(бромметил)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (200 мг, 0,673 ммоль) і водного Me₂NH (4 мл) в THF (10 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім її концентрували за умов зниженого тиску з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 262 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 3

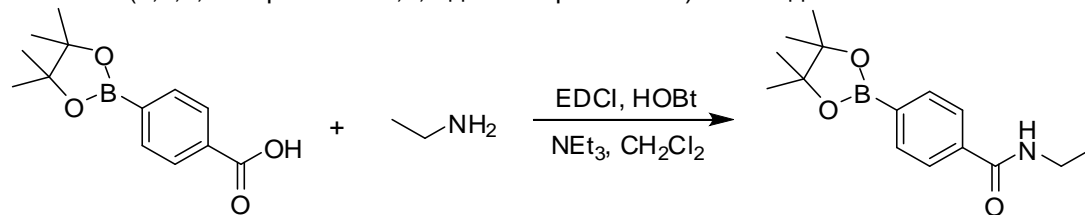
Морфоліно(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метанон



До розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойної кислоти (200 мг, 0,806 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) послідовно додавали EDCI (232 мг, 1,21 ммоль), HOBT (163 мг, 1,21 ммоль), морфолін (0,11 мл, 1,21 ммоль) і Et₃N (0,22 мл, 1,61 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі, обробляли EtOAc/H₂O та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з одержанням названої сполуки (207 мг, 81 % вихід). MS (маса/заряд): 318 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 4

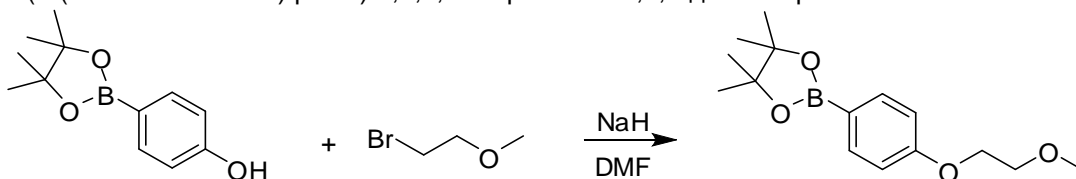
N-Етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензамід



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 3 із використанням 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойної кислоти та етиламіну. MS (маса/заряд): 276 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 5

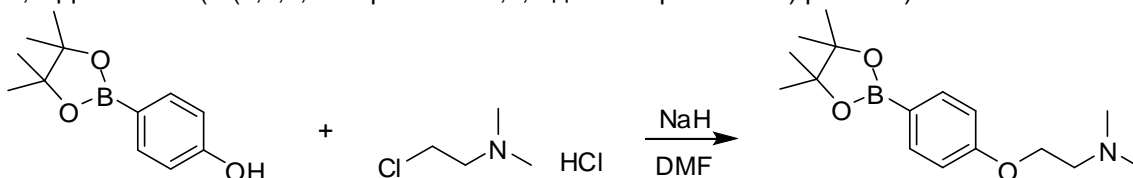
2-(4-(2-Метоксиетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан



До розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (150 мг, 0,682 ммоль) в DMF (5 мл) додавали 60 % NaH (136 мг, 3,41 ммоль) і 2-брометилметиловий ефір (0,13 мл, 1,363 ммоль). Отриманий розчин збовтували при 50 °C протягом ночі, охолоджували до температури навколишнього середовища, гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з одержанням названої сполуки (114 мг, 60 % вихід).

Проміжна сполука 6

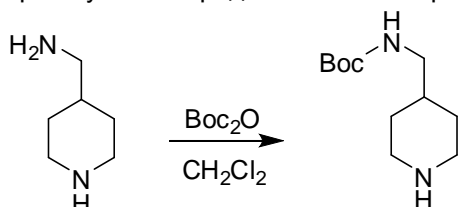
N,N-Диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)етанамін



До розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (258 мг, 0,509 ммоль) в DMF (10 мл) додавали 60 % NaH (204 мг, 5,09 ммоль) і 2-хлор-N,N-диметилетиламін (220 мг, 1,527 ммоль). Отриманий розчин збовтували при 60 °C протягом ночі, охолоджували до температури навколишнього середовища, гасили водним NH₄Cl та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з одержанням названої сполуки (100 мг, 29 % вихід).

Проміжна сполука 7

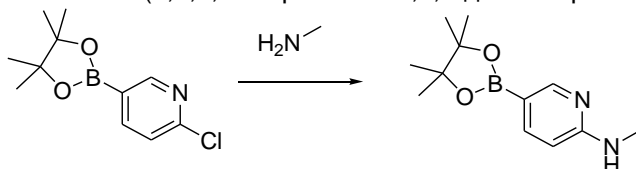
Трет-бутил-піперидин-4-ілметилкарбамат



Розчин 4-амінометилпіперидину (242 мг, 2,12 ммоль) і ди-трет-бутил-дикарбонату (Boc₂O) (463 мг, 2,12 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчин розбавляли CH₂Cl₂, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та концентрували за умов зниженого тиску з одержанням названої сполуки.

Проміжна сполука 8

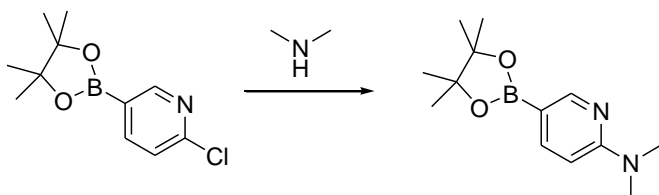
N-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін



Суміш 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (200 мг, 0,84 ммоль), метанаміну (277 мг, 8,4 ммоль) і DIPEA (0,35 мл, 2,01 ммоль) у діоксані (5 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім її концентрували за умов зниженого тиску і залишок обробляли в EtOAc. Нерозчинну тверду речовину видаляли шляхом фільтрації та органічний розчин концентрували за умов зниженого тиску з одержанням названої сполуки.

Проміжна сполука 9

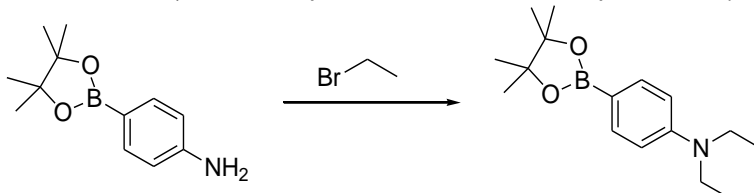
N,N-Диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 8, за винятком використання 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину та диметиламіну.

Проміжна сполука 10

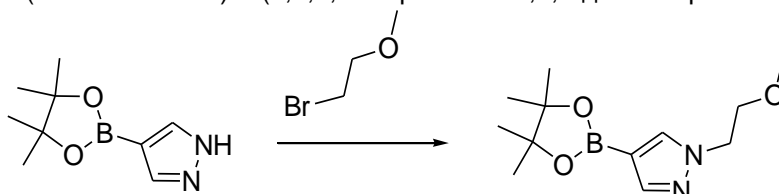
5 N,N-Діетил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоамін



Суміш 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоаміну (100 мг, 0,45 ммоль) і брометану (200 мг, 1,8 ммоль), NaH (100 мг, 1,8 ммоль) в THF збовтували при кімнатній температурі протягом ночі та концентрували in vacuo з одержанням неочищеної названої сполуки, застосовуваної для наступної стадії. MS (маса/заряд): 276 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 11

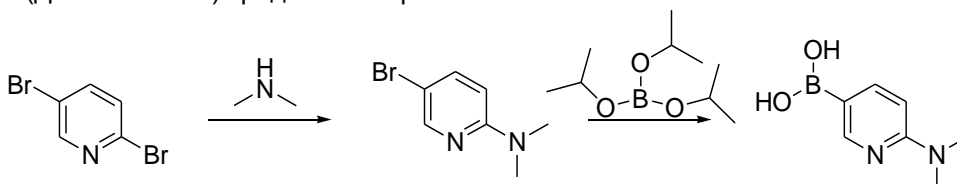
10 1-(2-Метоксиетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол



Суміш 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (200 мг, 1,03 ммоль), 1-бром-2-метоксиетану (280 мг, 2,01 ммоль) та NaH (200 мг, 4 ммоль) в THF (15 мл) збовтували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 24 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища та концентрували in vacuo. Залишок обробляли HCl (водн.) та екстрагували за допомогою EtOAc. Нерозчинну тверду речовину видаляли шляхом фільтрації та органічний розчин концентрували з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 253 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 12

20 6-(Диметиламіно)піридин-3-ілборонова кислота



(A) 5-Бром-N,N-диметилпіридин-2-амін

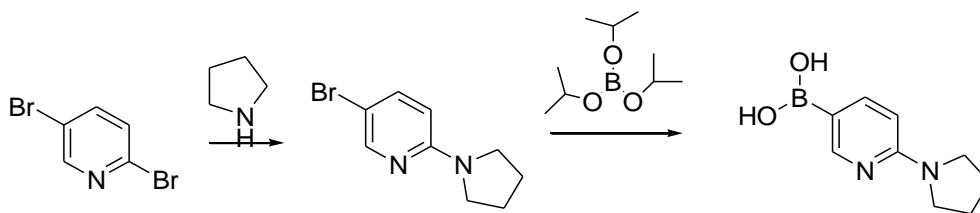
25 Розчин 2,5-дибромпіридину (10 г, 42,3 ммоль) у водному диметиламіні (50 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Леткі компоненти видаляли in vacuo і залишок обробляли EtOAc/PE. Осад збирали шляхом фільтрації та сушили з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 201 (M+H)⁺, 203 (M+H)⁺.

(B) 6-(Диметиламіно)піридин-3-ілборонова кислота

30 Розчин 5-бром-N,N-диметилпіридин-2-аміну (500 мг, 2,5 ммоль) в THF (10 мл) обробляли n-BuLi (1,2 мл, 3 ммоль) при -72 °C протягом 2 годин. Потім по краплях додавали триізопропілборат (705 мг, 3,75 ммоль). Після завершення додавання суміш збовтували при -72 °C протягом ще 1 години, повільно нагрівали та збовтували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Обережно додавали MeOH і видаляли леткі компоненти за умов зниженого тиску з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 167 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 13

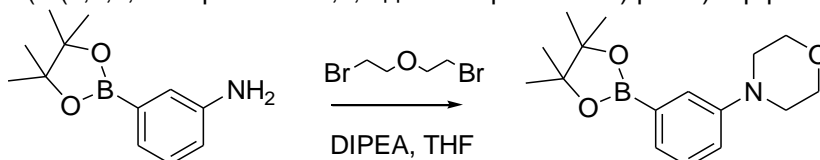
35 6-(Піролідін-1-іл)піридин-3-ілборонова кислота



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 12 з використанням відповідних реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі. MS (маса/заряд): 193 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 14

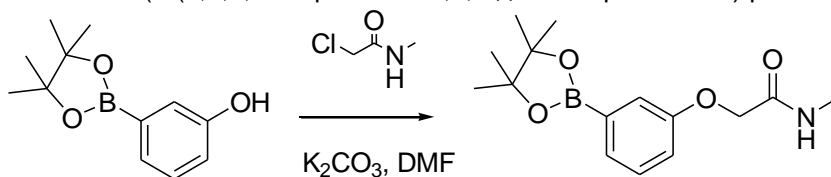
4-(3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)морфолін



Розчин 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоламіну (164 мг, 0,75 ммоль), 1-бром-2-(2-брометокси)етану (418 мг, 1,8 ммоль) і DIPEA (0,64 мл, 3,6 ммоль) в THF (2 мл) збовтували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрували, розбавляли водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 290 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 15

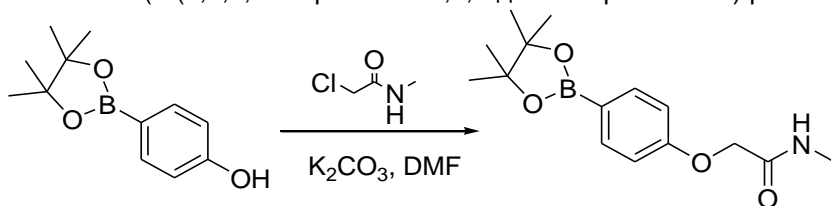
N-Метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)ацетамід



Суміш 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (220 мг, 1,0 ммоль), 2-хлор-N-метилацетаміду (129 мг, 1,2 ммоль) і K₂CO₃ (207 мг, 1,5 ммоль) в DMF (1,5 мл) збовтували при 80 °C протягом ночі. Суміш виливали у воду та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки з виходом 72 %. MS (маса/заряд): 292 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 16

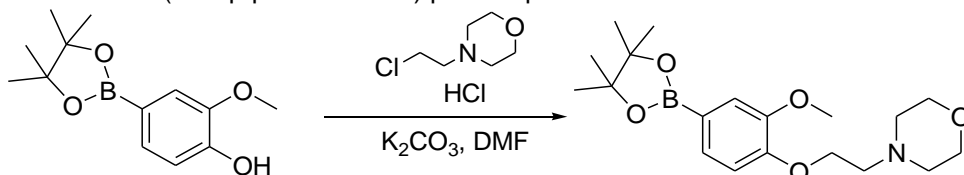
N-Метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)ацетамід



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 15 з використанням відповідних реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі. MS (маса/заряд): 292 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 17

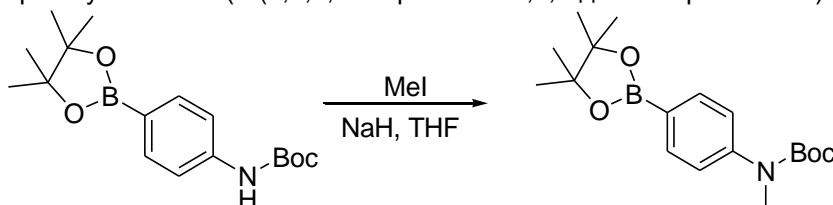
3-Метокси-4-(2-морфоліноетокси)фенілборонова кислота



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 15 з використанням відповідних реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі. MS (маса/заряд): 364 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 18

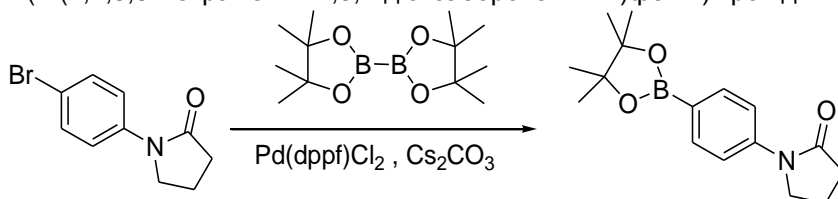
Трет-бутил-метил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)карбамат



Під N_2 до розчину трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенілкарбамату (500 мг, 1,57 ммоль) у безводному THF (4 мл) повільно додавали гідрид натрію (94 мг, 2,35 ммоль) при 0°C . Суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, потім охолоджували до 0°C . Повільно додавали CH_3I (445 мг, 3,13 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі, гасили H_2O та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти концентрували та залишок очищали флеш-хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 278 (M-56)⁺.

Проміжна сполука 19

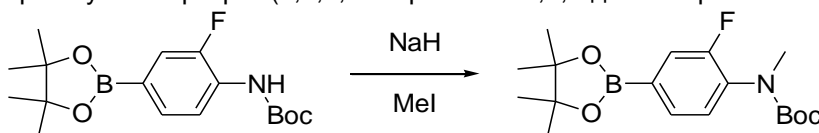
1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піролідин-2-он



Під N_2 до розчину 1-(4-бромфеніл)піролідин-2-ону (300 мг, 1,25 ммоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (381 мг, 1,50 ммоль) у діоксані/ H_2O (10:1, 5 мл) додавали комплекс $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (102 мг, 0,125 ммоль) і карбонат цезію (489 мг, 1,5 ммоль). Реакційну суміш збовтували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Потім її концентрували та залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки з 86 % виходом. MS (маса/заряд): 288 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 20

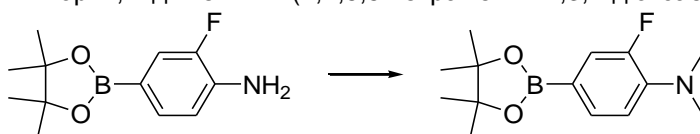
Трет-бутил-2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл(метил)карбамат



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 18 із використанням трет-бутил-2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенілкарбамату. MS (маса/заряд): 296 (M-56)⁺.

Проміжна сполука 21

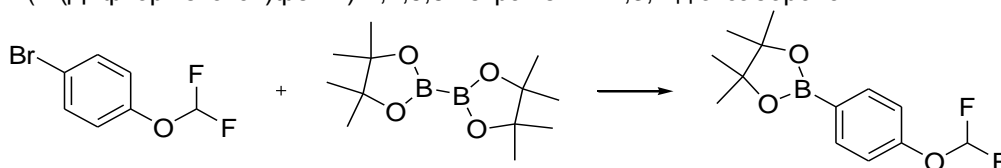
2-Фтор-N,N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін



Суміш 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аніліну (474 мг, 2 ммоль), K_2CO_3 (828 мг, 6 ммоль) і MeI (710 мг, 5 ммоль) в DMF (10 мл) збовтували при 100°C протягом ночі. Потім її охолоджували та екстрагували за допомогою EA/ H_2O , органічний шар об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеної сполуки з 93 % виходом. MS (маса/заряд): 266 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 22

2-(4-(Дифторметокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

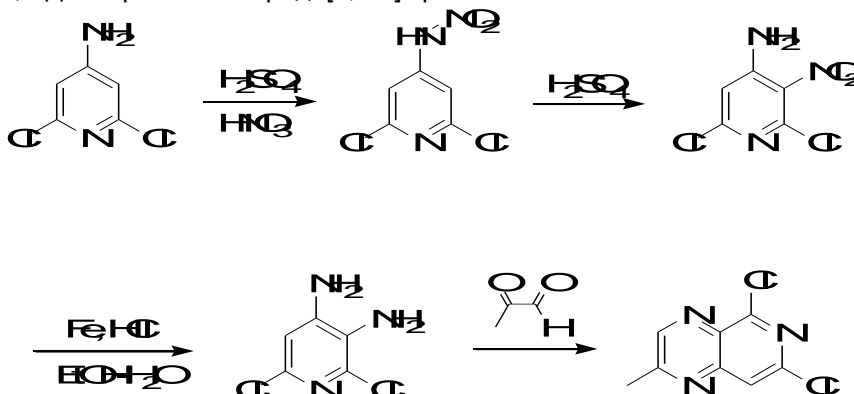


Суміш 1-бром-4-(диформетокси)бензолу (230 мг, 1,05 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксaborолану) (402 мг, 1,58 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (20 мг) і Cs_2CO_3 (682 мг, 2,1 ммоль) у діоксані закривали в реакційній пробірці для мікрохвильового реактора та здійснювали реакцію при 180°C протягом 2 годин у мікрохвильовому реакторі. Потім її очищали колонковою флеш-хроматографією (PE/EA) з одержанням неочищеної сполуки.

5

Проміжна сполука 23

5,7-Дихлор-2-метилпіrido[4,3-b]піразин



(A) 2,6-Дихлорпіридин-3,4-діамін

10

Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 1.

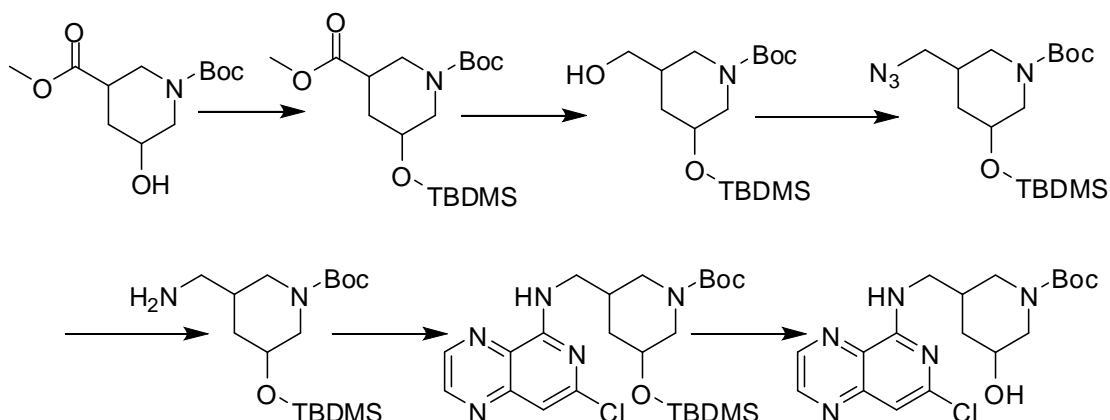
(B) 5,7-Дихлор-2-метилпіrido[4,3-b]піразин

Названу сполуку одержували згідно з процедурою в посиланні (HETEROCYCLES, Vol. 60, No. 4, 2003, pp. 925 - 932) з використанням відповідних реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі. MS (маса/заряд): 214 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 216 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15

Проміжна сполука 24

Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-5-гідроксипіперидин-1-карбоксилат



(A) 1-Трет-бутил-3-метил-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)піперидин-1,3-дикарбоксилат

20

До розчину 1-трет-бутил-3-метил-5-гідроксипіперидин-1,3-дикарбоксилату (4,00 г, 15,4 ммоль) у дихлорметані (40 мл) послідовно додавали імідазол (1,26 г, 18,5 ммоль), DMAP (0,38 г, 3,1 ммоль) і TBDMOS-Cl (2,79 г, 18,5 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 40 годин. Суміш послідовно промивали розчином HCl (1 н.), насиченим бікарбонатом натрію та сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 274 ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$)⁺.

25

(B) Трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат

Розчин 1-трет-бутил-3-метил-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)піперидин-1,3-дикарбоксилату зі стадії А в THF (100 мл) обробляли LiBH_4 (0,84 г, 38,5 ммоль) при 0°C , збовтуючи протягом 2 годин, нагрівали до кімнатної температури, а потім обробляли лимонною кислотою (1 М) до $\text{pH}=4$. Леткі компоненти видаляли in vacuo і залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 246 ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$)⁺.

30

(C) Трет-бутил-3-(азидометил)-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)піперидин-1-карбоксилат

35

До розчину трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату зі стадії В у дихлорметані (50 мл) додавали триетиламін (4,67 г, 46,2 ммоль) і

метансульфонілхлорид (2,65 г, 23,1 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 1,5 години, потім розбавляли діетиловим ефіром, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений залишок розчиняли в NMP. Додавали азид натрію (3,00 г, 46,2 ммоль) і отриману суспензію збовтували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc/гексаном, промивали сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 271 (M-Boc+H)⁺.

(D) Трет-бутил-3-(амінометил)-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)піперидин-1-карбоксилат
Розчин трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-((метилсульфонілокси)метил)піперидин-1-карбоксилату зі стадії C в EtOAc гідрогенізували в атмосфері водню за допомогою 10 % Pd/C (500 мг) протягом ночі. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації, а фільтрат концентрували за умов зниженого тиску з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 345 (M+H)⁺.

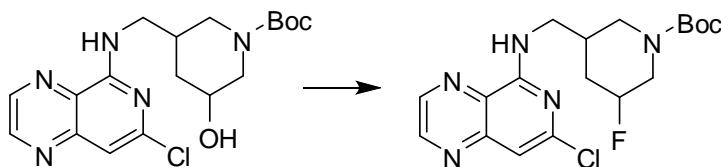
(E) Трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-3-(амінометил)-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)піперидин-1-карбоксилату (4,74 г, 13,7 ммоль), 5,7-дихлорпіrido[4,3-b]піразину (2,75 г, 13,7 ммоль) і DIPEA (2,12 г, 16,4 ммоль) в THF (20 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Леткі компоненти видаляли за умов зниженого тиску та залишок обробляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням названої сполуки.

(F) Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-5-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

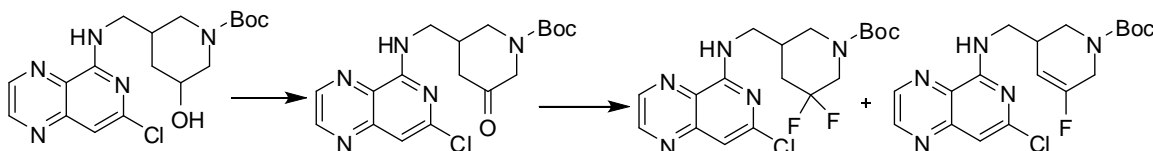
Розчин трет-бутил-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилату зі стадії E в THF (16 мл) обробляли TBAF (5,17 г, 16,4 ммоль) при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 394 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 25
Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-5-фторпіперидин-1-карбоксилат



До розчину трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-5-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (1,97 г, 5,0 ммоль) у дихлорметані додавали DAST (4,03 г, 25 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 396 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 26
Трет-бутил-5-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилат



(A) Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-5-оксопіперидин-1-карбоксилат

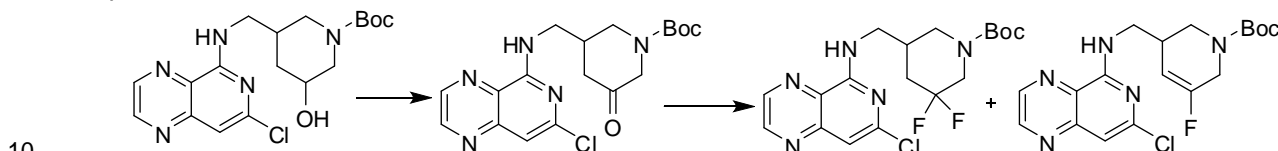
До розчину трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-5-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (1,97 г, 5,0 ммоль) у дихлорметані додавали періодинан Деса-Мартіна (2,54 г, 6,0 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням названої сполуки.

(B) Трет-бутил-5-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)-5-оксопіперидин-1-карбоксилату зі стадії А у дихлорметані додавали DAST (8,06 г, 50 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищений залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки (866 мг), MS (маса/заряд): 414 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 27

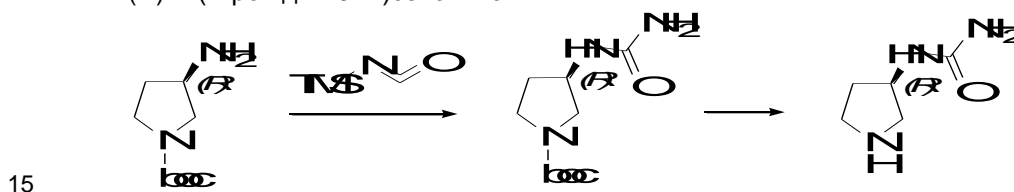
Трет-бутил-5-((7-хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)-3-фтор-5,6-дигідропіперидин-1(2H)-карбоксилат



Названу сполуку одержували хроматографічним очищенням неочищеного залишку з реакції проміжної сполуки 26 (В) (214 мг), MS (маса/заряд): 394 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 28

(R)-1-(Піролідин-3-іл)сечовина



(A) (R)-Трет-бутил-3-уреїдопіролідин-1-карбоксилат

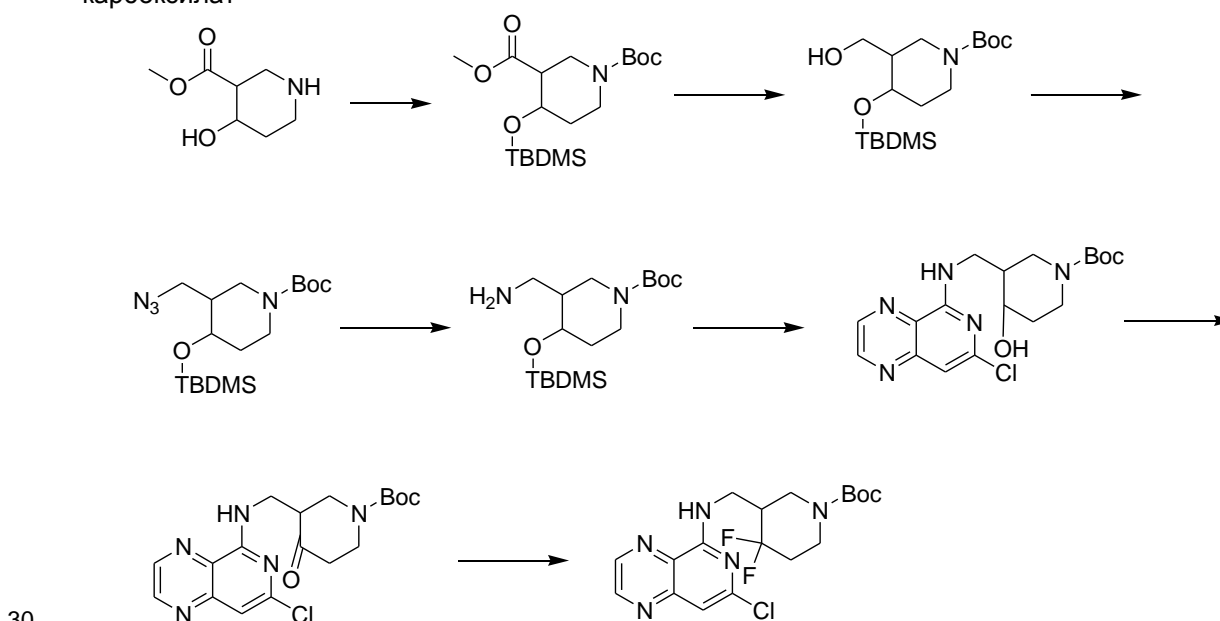
До розчину (R)-трет-бутил-3-амінопіролідин-1-карбоксилату (180 мг, 1 ммоль) у дихлорметані додавали TMS-NCO (1 г, 8,7 ммоль) і DIPEA (1,2 г, 10 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували *in vacuo*. Залишок обробляли EtOAc/H₂O, органічний шар об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеної названої сполуки.

(B) (R)-1-(Піролідин-3-іл)сечовина

(R)-Трет-бутил-3-уреїдопіролідин-1-карбоксилат зі стадії А обробляли розчином HCl (в EtOAc, 30 мл) протягом 2 годин. Суміш концентрували *in vacuo* з одержанням неочищеної названої сполуки. MS (маса/заряд): 130 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 29

Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат



(A) 1-Трет-бутил-3-метил-4-(трет-бутилдиметилсілокси)піперидин-1,3-дикарбоксилат

Суміш метил-4-гідроксипіперидин-3-карбоксилату (3,18 г, 20 ммоль), водного гідрокарбонату натрію (30 мл, 1 М), ди-трет-бутилдикарбонату (4,37 г, 20 ммоль) і дихлорметану (30 мл) збовтували протягом 15 годин. Фази розділяли, дихлорметанову фазу сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат розбавляли до 200 мл. До отриманого розчину

послідовно додавали імідазол (1,64 г, 24 ммоль), DMAP (0,488 г, 4 ммоль) і TBDMSCl (3,62 г, 24 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 40 годин. Суміш

послідовно промивали 1 н. розчином HCl, розчином NaHCO₃ і сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Фільтрацією та концентруванням одержували неочищену

сполуку, яку застосовували безпосередньо в наступній стадії. MS (маса/заряд): 274 (M-Вос+H)⁺.

(В) Трет-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат

Розчин 1-трет-бутил-3-метил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піперидин-1,3-дикарбонату зі стадії А в THF (100 мл) охолоджували при 0°C, а потім додавали LiBH₄ (1,10 г, 50 ммоль). Після збовтування протягом 2 годин, по мірі нагрівання розчину до кімнатної температури

величину pH регулювали до 4 за допомогою 1 М лимонної кислоти. Після видалення летких

компонентів in vacuo продукт екстрагували в етилацетаті, промивали водою та сольовим

розчином, сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації та видалення in vacuo

летких компонентів одержували трет-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-

(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (8,82 г, 100 % вихід), який застосовували

безпосередньо в наступній стадії. MS (маса/заряд): 246 (M-Вос+H)⁺.

(С) Трет-бутил-3-(азидометил)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-(гідроксиметил)піперидин-1-

карбоксилату зі стадії В у дихлорметані (50 мл) додавали триетиламін (6,06 г, 60 ммоль) і

метансульфонілхлорид (3,43 г, 30 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш збовтували при кімнатній

температурі протягом 1,5 години. Неочищену суміш розбавляли діетиловим ефіром, промивали

насич. водн. бікарбонатом натрію, сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом

натрію, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений залишок розчиняли в NMP (30 мл).

Додавали азид натрію (3,90 г, 60 ммоль) і отриману суспензію збовтували при 80°C протягом

ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і гексанами, промивали водою, сольовим розчином,

потім сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували з одержанням

неочищеної сполуки. MS (маса/заряд): 271 (M-Вос+H)⁺.

(D) Трет-бутил-3-(амінометил)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-3-(азидометил)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піперидин-1-

карбоксилату в етилацетаті зі стадії С гідрогенізували в атмосфері водню за допомогою 10 %

Pd/C (500 мг) протягом ночі. Каталізатор відфільтровували, а фільтрат концентрували за умов

зниженого тиску з одержанням названої сполуки (6,2 г, 90 % вихід). MS (маса/заряд): 345

(M+H)⁺.

(E) Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-4-гідроксипіперидин-1-

карбоксилат

5,7-Дихлорпіrido[4,3-b]піразин (3,6 г, 18 ммоль) і DIPEA (2,8 г, 21,6 ммоль) додавали до

розчину трет-бутил-трет-бутил-3-(амінометил)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піперидин-1-

карбоксилату (6,2 г, 18 ммоль) в THF (20 мл) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником

протягом ночі. Леткі компоненти випарювали та залишок екстрагували за допомогою

етилацетату. Етилацетат промивали сольовим розчином і сушили. Розчинник видаляли,

залишок повторно розчиняли в THF (16 мл) і додавали TBAF. Реакційну суміш збовтували при

кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляли етилацетатом, промивали сольовим

розчином, потім сушили, фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений залишок

очищали флеш-хроматографією з одержанням названої сполуки (3,35 г, 47 % вихід). MS

(маса/заряд): 394 (M+H)⁺.

(F) Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-4-оксопіперидин-1-

карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-5-гідроксипіперидин-

1-карбоксилату (3,35 г, 8,5 ммоль) у дихлорметані (50 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна

(4,33 г, 10,2 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш збовтували при цій температурі

протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, потім сушили

над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок

застосовували безпосередньо в наступній стадії. MS (маса/заряд): 392 (M+H)⁺.

(G) Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-

карбоксилат

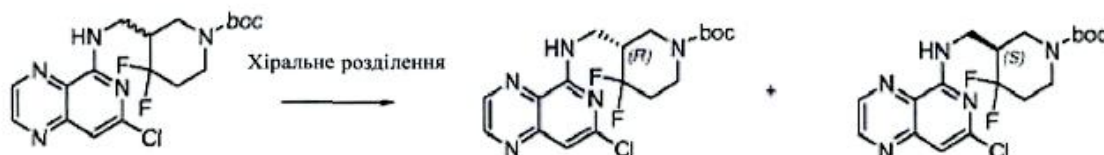
До розчину трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-4-оксопіперидин-1-

карбоксилату зі стадії F у дихлорметані (30 мл) додавали DAST (13,7 г, 85 ммоль). Реакційну

суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*. Неочищений залишок очищали флеш-хроматографією (етилацетат/петролейний ефір) з одержанням названої сполуки (497 мг, 14 % вихід). MS (маса/заряд): 414 (M+H)⁺.

Проміжні сполуки 30 і 31

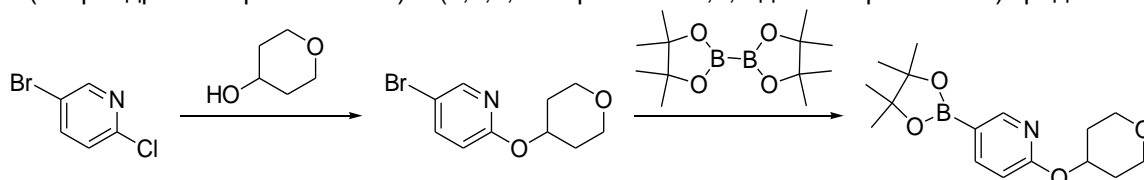
(S)-Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат і (R)-трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат



Рацемічну проміжну сполуку 29 розділяли хіральною HPLC з отриманням оптично чистих енантіомерів проміжних сполук 30 і 31 (умови HPLC: колонка: CHIRALCEL AD-H 0,46 × 15 см; рухома фаза: CO₂/MeOH=85/15; об'ємна швидкість потоку = 2 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (проміжна сполука 30, R_f=6,79 хв.) становив 98 % еє, MS (маса/заряд): 414 (M+H)⁺, а другий елюент (проміжна сполука 31, R_f=7,06 хв.) становив 98,7 % еє, MS (маса/заряд): 414 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 32

2-(Тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин



(A) 5-Бром-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)піридин

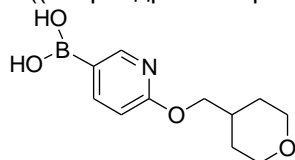
Тетрагідро-2H-піран-4-ол (850 мг, 8,32 ммоль) розчиняли в DMF (10 мл), охолоджували до 0°C, додавали NaH (500 мг, 10,4 ммоль) і збовтували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі, потім додавали 5-бром-2-хлорпіридин (2 г, 10,4 ммоль) і суміш збовтували протягом ночі при 60°C. Суміш виливали у воду, екстрагували за допомогою ЕА, органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, концентрували та очищали флеш-хроматографією, одержували 1,7 г білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 258 (M+H)⁺, 260 (M+H)⁺.

(B) 2-(Тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин

5-Бром-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)піридин (500 мг, 1,93 ммоль) і 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (600 мг, 2,32 ммоль) розчиняли в діоксані (100 мл), додавали Cs₂CO₃ (941 мг, 2,90 ммоль) і dppf(PdCl₂) (10 мг), потім в суміш нагнітали N₂, збовтували при 80°C протягом ночі. Розчинник видаляли *in vacuo* і залишок застосовували безпосередньо в наступній стадії. MS (маса/заряд): 306 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 33

6-((Тетрагідро-2H-піран-4-іл)метокси)піридин-3-ілборонова кислота

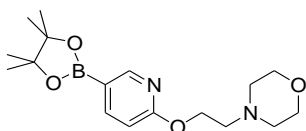


Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 32 з використанням 5-бром-2-хлорпіридину.

MS (маса/заряд): 238 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 34

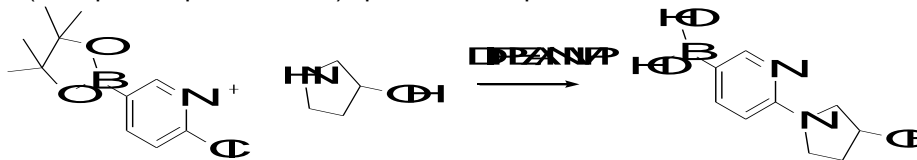
4-(2-(5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-ілокси)етил)морфолін



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 32 з використанням 5-бром-2-хлорпіридину.

Проміжна сполука 35

5 6-(3-Гідроксипіролідін-1-іл)піридин-3-ілборонова кислота

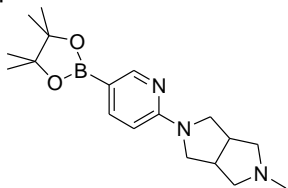


6-(3-Гідроксипіролідін-1-іл)піридин-3-ілборонова кислота

До розчину 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (239 мг, 1 ммоль) в NMP (2 мл) додавали піролідін-3-ол (174 мг, 2 ммоль) і DIPEA (500 мкл, 3 ммоль), потім суміш закривали в пробірці для мікрохвильового реактора та нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 180°C протягом 1,5 години. TLC і LC-MS показували завершення реакції, і виявляли бажану сполуку. Реакційну суміш виливали в 30 мл H₂O та екстрагували за допомогою n-BuOH, промивали водою та сольовим розчином, концентрували та очищали на TLC (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) з одержанням білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 209 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 36

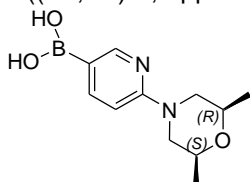
2-Метил-5-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)-октагідропіроло[3,4-с]пірол



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 35 з використанням 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. MS (маса/заряд): 248 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 37

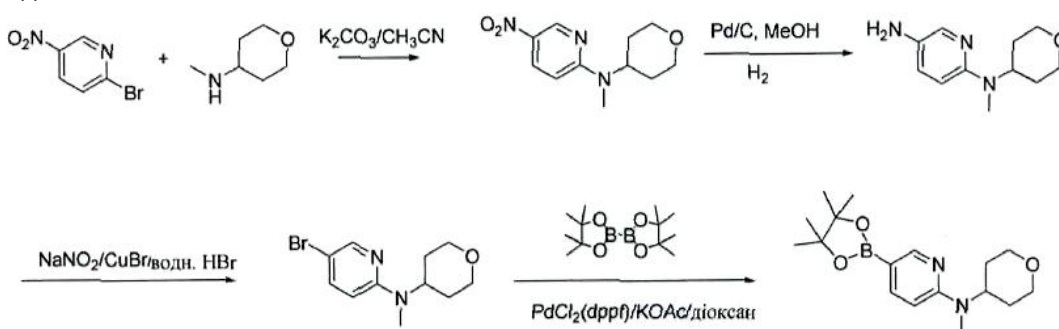
6-((2S,6R)-2,6-Диметилморфоліно)піридин-3-ілборонова кислота



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 35 з використанням 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. MS (маса/заряд): 237 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 38

30 N-Метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін



(A) N-Метил-5-нітро-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридин-2-амін

До розчину N-метилтетрагідро-2H-піран-4-аміну (172,5 мг, 1,5 ммоль) в CH_3CN (5 мл) додавали K_2CO_3 (207 мг, 1,5 ммоль) і 2-бром-5-нітропіридин (203 мг, 1 ммоль). Реакційну суміш збовтували при 80°C протягом 16 годин. TLC і LC-MS показували завершення реакції, і реакційну суміш виливали у воду, екстрагували за допомогою ЕА, промивали водою та сольовим розчином, сушили та концентрували з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 238 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(В) N²-Метил-N²-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридин-2,5-діамін

До розчину N-метил-5-нітро-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридин-2-аміну (217 мг, 0,92 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали Pd/C (0,5 г). Суміш збовтували протягом 3 годин при 20°C під 1 атм. H_2 . Реакційну суміш фільтрували та концентрували з одержанням темно-червоного масла. MS (маса/заряд): 208 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(С) 5-Бром-N-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридин-2-амін

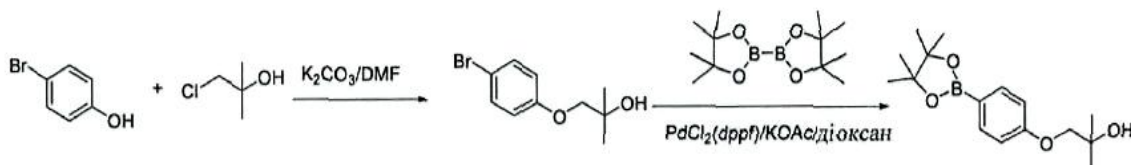
До розчину N²-метил-N²-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридин-2,5-діаміну (150 мг, 0,73 ммоль) в 2 мл водн. HBr додавали розчин NaNO_2 (55 мг, 0,80 ммоль) в 1 мл H_2O при 0°C . Потім суміш збовтували протягом 40 хвилин. Після цього суміш виливали в розчин CuBr (220 мг, 1,53 ммоль) в 2 мл водн. HBr при 0°C , реакційну суміш нагрівали до 60°C і збовтували протягом 2 годин. Після охолодження суміш підлговували 2 M NaOH до pH=8~9 та екстрагували за допомогою ЕА, промивали H_2O і сольовим розчином, сушили та концентрували, очищали на TLC (ЕА:РЕ=1:1) з одержанням білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 273 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(D) N-Метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін

До розчину 5-бром-N-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридин-2-аміну (125 мг, 0,46 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали KOAc (135 мг, 1,38 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (50,5 мг, 0,069 ммоль) і 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (234 мг, 0,92 ммоль). Суміш збовтували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали на TLC (ЕА:РЕ=1:1) з одержанням білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 319 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Проміжна сполука 39

2-Метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)пропан-2-ол



(A) 1-(4-Бромфенокси)-2-метилпропан-2-ол

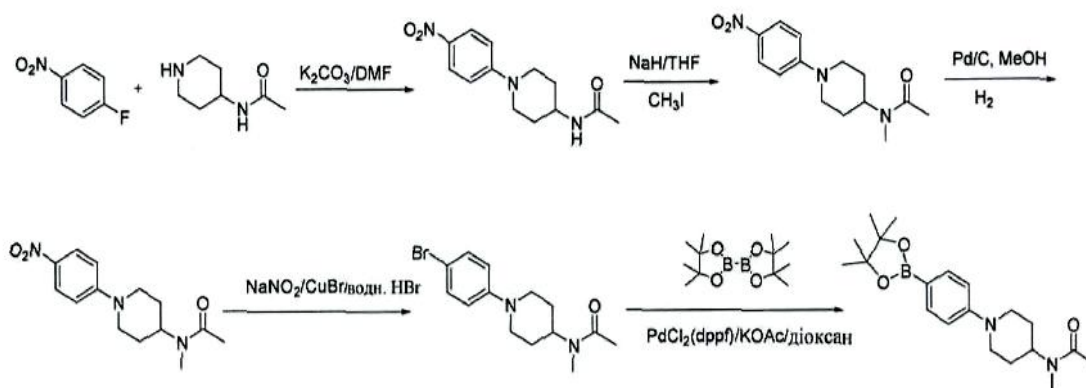
До розчину 1-хлор-2-метилпропан-2-олу (434,4 мг, 4 ммоль) в DMF (10 мл) додавали K_2CO_3 (552 мг, 4 ммоль) і 4-бромфенол (346 мг, 2 ммоль), реакційну суміш збовтували при 140°C протягом 48 годин. Залишалось приблизно 10 % 4-бромфенолу, та реакційну суміш виливали в 30 мл води, екстрагували за допомогою ЕА (20 мл x 3), промивали 30 мл води та сольового розчину, концентрували та очищали на TLC (ЕА:РЕ=1:3) з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 196 ($\text{M}-50$)⁺.

(В) 2-Метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)пропан-2-ол

До розчину 1-(4-бромфенокси)-2-метилпропан-2-олу (437 мг, 1,78 ммоль) у діоксані (15 мл) додавали KOAc (526 мг, 5,35 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (196 мг, 0,27 ммоль) і 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (906 мг, 3,57 ммоль). Суміш збовтували при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали на TLC (ЕА:РЕ=1:4) з одержанням білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 292 (M)⁺.

Проміжна сполука 40

N-Метил-N-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин-4-іл)ацетамід



(A) N-(1-(4-Нітрофеніл)піперидин-4-іл)ацетамід

До розчину N-(піперидин-4-іл)ацетаміду (341 мг, 2,4 ммоль) в DMF (15 мл) додавали K_2CO_3 (331 мг, 2,4 ммоль) і 1-фтор-4-нітробензол (282 мг, 2 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш збовтували при 80°C протягом 24 годин. Після цього реакційну суміш виливали в 50 мл води та екстрагували за допомогою ЕА (3 × 25 мл), промивали H_2O (25 мл) і сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 264 (M+H)⁺.

(B) N-Метил-N-(1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-іл)ацетамід

До розчину N-(1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-іл)ацетаміду (568 мг, 2 ммоль) в THF (15 мл) додавали NaH (60 %, 200 мг, 5 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш збовтували при 20°C протягом 15 хвилин. Після цього в реакційну суміш по краплях додавали йодметан (300 мг, 4 ммоль) і збовтували при 60°C протягом 18 годин. Реакційну суміш обробляли насич. розчином NH_4Cl та екстрагували за допомогою n-BuOH, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 278 (M+H)⁺.

(C) N-(1-(4-Амінофеніл)піперидин-4-іл)-N-метилацетамід

До розчину N-метил-N-(1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-іл)ацетаміду (2 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали Pd/C (0,5 г), потім суміш збовтували протягом 4 годин при 20°C під 1 атм. H_2 . Реакційну суміш фільтрували та концентрували з одержанням сіро-жовтого масла. MS (маса/заряд): 248 (M+H)⁺.

(D) N-(1-(4-Бромфеніл)піперидин-4-іл)-N-метилацетамід

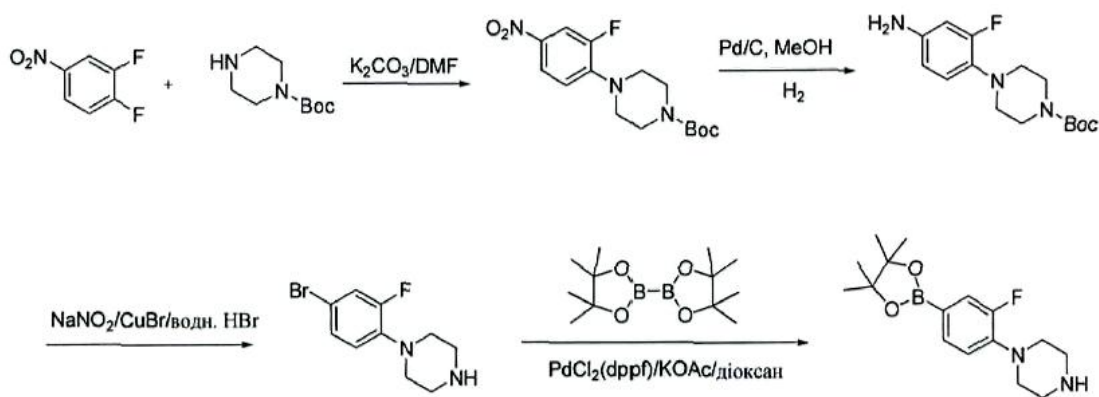
До розчину N-(1-(4-амінофеніл)піперидин-4-іл)-N-метилацетаміду (479,7 мг, 1,94 ммоль) в 6 мл водн. HBr додавали розчин $NaNO_2$ (147 мг, 2,13 ммоль) в 2 мл H_2O при 0°C, потім суміш збовтували при 0°C протягом 40 хвилин. Після цього суміш виливали в розчин CuBr (584 мг, 4,07 ммоль) в 6 мл водн. HBr при 0°C, реакційну суміш нагрівали до 60°C і збовтували протягом 2 годин. Після охолодження суміш підлюговували 2 M NaOH до pH=8~9 та екстрагували за допомогою ЕА, промивали H_2O і сольовим розчином, сушили та концентрували з одержанням чорної твердої речовини. MS (маса/заряд): 313 (M+H)⁺.

(E) N-Метил-N-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин-4-іл)ацетамід

До розчину N-(1-(4-бромфеніл)піперидин-4-іл)-N-метилацетаміду (~40 %, 160 мг, 0,63 ммоль) в діоксані (15 мл) додавали KOAc (185 мг, 1,89 ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (69 мг, 0,095 ммоль) та 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (320 мг, 1,26 ммоль). Суміш збовтували при 110°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали на TLC (CH_2Cl_2 :MeOH=50:1) з одержанням білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 359 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 41

1-(2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин



(А) Трет-бутил-4-(2-фтор-4-нітрофеніл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-піперазин-1-карбоксилату (1120 мг, 6 ммоль) в DMF (25 мл) додавали K_2CO_3 (828 мг, 6 ммоль) та 1,2-дифтор-4-нітробензол (795 мг, 5 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш збовтували при 80°C протягом 24 годин. Після цього реакційну суміш виливали в 50 мл води та екстрагували за допомогою ЕА (3 × 25 мл), промивали H_2O (25 мл) і сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 226 (M-99)⁺.

(В) Трет-бутил-4-(4-аміно-2-фторфеніл)піперазин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-(2-фтор-4-нітрофеніл)піперазин-1-карбоксилату (5 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали Pd/C (1 г), потім суміш збовтували протягом 18 годин при 20°C під 1 атм. H_2 . Реакційну суміш фільтрували та концентрували з одержанням сіро-жовтого масла. MS (маса/заряд): 296 (M+H)⁺.

(С) 1-(4-Бром-2-фторфеніл)піперазин

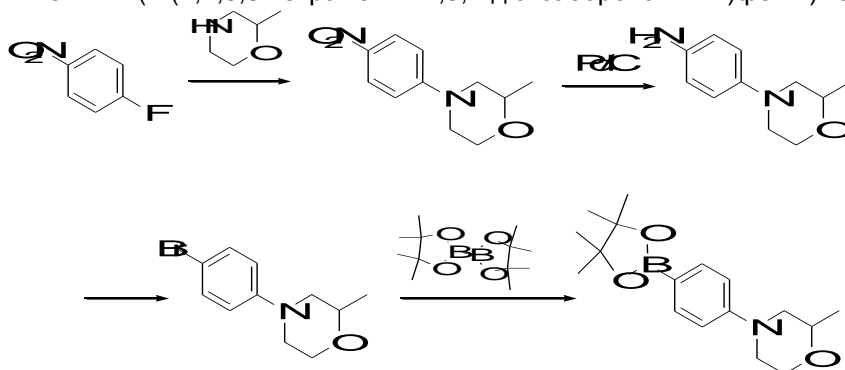
До розчину трет-бутил-4-(4-аміно-2-фторфеніл)піперазин-1-карбоксилату (885 мг, 3 ммоль) в 8 мл водн. HBr додавали розчин $NaNO_2$ (228 мг, 3,3 ммоль) в 2 мл H_2O при 0°C, потім суміш збовтували при 0°C протягом 40 хвилин. Після цього суміш виливали в розчин CuBr (905 мг, 6,3 ммоль) в 8 мл водн. HBr при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до 60°C і збовтували протягом 2 годин. Після охолодження суміш підлугували 2 М NaOH до pH=8~9 та екстрагували за допомогою ЕА, промивали H_2O і сольовим розчином, сушили та концентрували з одержанням чорної твердої речовини. MS (маса/заряд): 261 (M+H)⁺.

(D) 1-(2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин

До розчину 1-(4-бром-2-фторфеніл)піперазину (309 мг, 1,2 ммоль) в діоксані (15 мл) додавали KOAc (353 мг, 3,6 ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (132 мг, 0,18 ммоль) та 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (610 мг, 2,4 ммоль). Суміш збовтували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали на TLC (CH_2Cl_2 :MeOH=20:1) з одержанням чорної твердої речовини. MS (маса/заряд): 307 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 42

2-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)морфолін



(А) 4-(2-Метилморфоліно)анілін

До суміші 1-фтор-4-нітробензолу (5,64 г, 40,0 ммоль) та карбонату калію (11,1 г, 80,0 ммоль) в DMSO (30 мл) додавали 2-метилморфолін (4,05 г, 40,0 ммоль), потім суміш нагрівали при 100°C протягом 4 годин. Цей розчин виливали у воду (300 мл) та екстрагували за допомогою ЕА (3 × 100 мл). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином та сушили. Фільтрували та до фільтрату додавали Pd/C (1,0 г), нагнітали H_2 та збовтували при кімнатній температурі

протягом ночі. Каталізатор фільтрували та фільтрат концентрували з одержанням продукту у вигляді світло-червоної твердої речовини. MS (маса/заряд): 193 (M+H)⁺.

(В) 4-(4-Бромфеніл)-2-метилморфолін

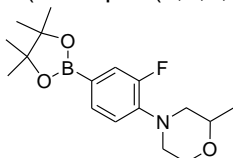
До розчину 4-(2-метилморфоліно)аніліну (7,21 г, 37,5 ммоль) в 100 мл НВг у воді (40 %) повільно додавали розчин NaNO₂ (2,59 г, 37,5 ммоль) в 15 мл води при -10°C ~ 0°C. Суміш збовтували протягом 30 хвилин та додавали по краплинах до розчину CuBr (2,96 г, 20,6 ммоль) в 30 мл НВг у воді (40 %). Отриману суміш збовтували та нагрівали при 60°C протягом 2 годин. Потім рН реакційного розчину регулювали 2 н. розчином NaOH до рН > 7. Екстрагували за допомогою ЕА, об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили та концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді чорного масла. MS (маса/заряд): 256 (M+H)⁺; 258 (M+3)⁺.

(С) 2-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)морфолін

Розчин 4-(4-бромфеніл)-2-метилморфоліну (8,0 г, <31 ммоль), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (10,3 г, 40,6 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) хлориду (2,26 г, 3,1 ммоль) та ацетату калію (4,6 г, 46,5 ммоль) в DMSO (80 ммоль) нагрівали при 70°C в N₂ протягом 4 годин. Після охолодження реакційну суміш розділяли між ЕА та водою. Об'єднану органічну фазу сушили та концентрували. Очищали хроматографією на силікагелі, елюювали за допомогою ЕА/РЕ=5/1 з одержанням продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 304 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 43

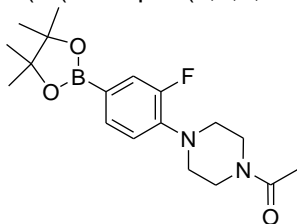
4-(2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2-метилморфолін



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 42 з використанням 1,2-дифтор-4-нітробензолу. MS (маса/заряд): 322 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 44

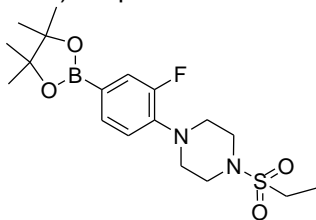
1-(4-(2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-іл)етанон



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 42 з використанням 1,2-дифтор-4-нітробензолу. MS (маса/заряд): 349 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 45

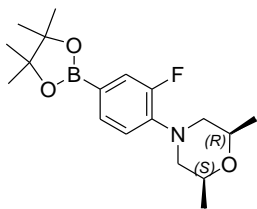
1-(Етилсульфоніл)-4-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 42 з використанням 1,2-дифтор-4-нітробензолу. MS (маса/заряд): 399 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 46

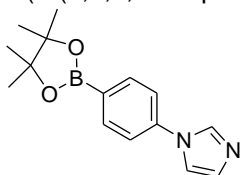
(2S,6R)-4-(2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2,6-диметилморфолін



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 42 з використанням 1,2-дифтор-4-нітробензолу. MS (маса/заряд): 336 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 47

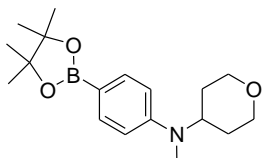
5 1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-імідазол



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 42 з використанням 1-фтор-4-нітробензолу. MS (маса/заряд): 271 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 48

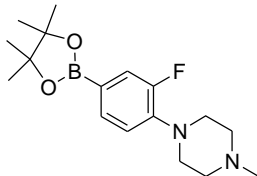
10 N-Метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-тетрагідро-2H-піран-4-амін



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 42 з використанням 1-фтор-4-нітробензолу. MS (маса/заряд): 318 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 49

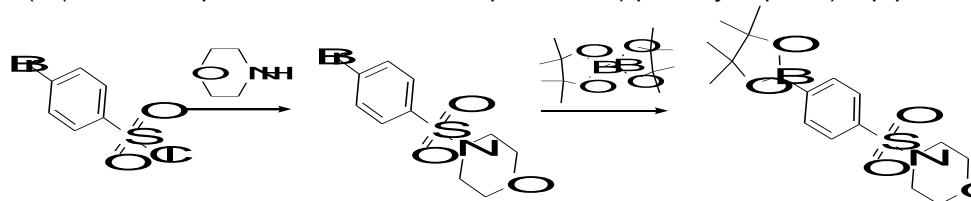
15 1-(2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4-метилпіперазин



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 42 з використанням 1,2-дифтор-4-нітробензолу.

Проміжна сполука 50

20 4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенілсульфоніл)морфолін



(А) 4-(4-Бромфенілсульфоніл)морфолін

25 До розчину 4-бромбензол-1-сульфонілхлориду (2,56 г, 10,0 ммоль) та триетиламіну (1,82 мл, 13 ммоль) в DCM (50 мл) по краплинах додавали морфолін (960 мг, 11,0 ммоль) та суміш збовтували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім суміш концентрували та екстрагували за допомогою ЕА, промивали 0,1 М водним розчином HCl (2 × 100 мл), розчином NaHCO₃ (2 × 100 мл) та сольовим розчином, сушили та концентрували з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини.

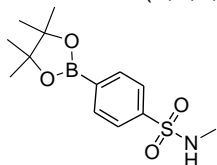
30 (В) 4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенілсульфоніл)морфолін

35 До розчину 4-(4-бромфенілсульфоніл)морфоліну (3,06 г, 10 ммоль) в DMSO (20 мл) додавали 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (3,3 г, 13,0 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) хлорид (730 мг, 1,0 ммоль) та ацетат калію (1,47 г, 15 ммоль). Потім суміш нагрівали до 70°C протягом 4 годин. Після охолодження суміш екстрагували за допомогою ЕА, промивали сольовим розчином, сушили та очищали

хроматографією на силікагелі з елюванням за допомогою РЕ/ЕА=1/1 та одержанням продукту у вигляді жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 354 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 51

N-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензолсульфонамід

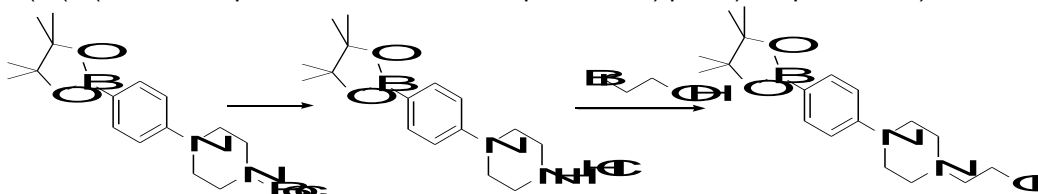


5

Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 50 з використанням 4-бромбензол-1-сульфонілхлориду. MS (маса/заряд): 298 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 52

2-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-іл)етанол



10

(A) 1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину гідрохлорид

Розчин трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилату (5,0 г, 12,9 ммоль) в 5 н. HCl в ЕА (30 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували з одержанням продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини, яку використовували безпосередньо для наступної стадії.

15

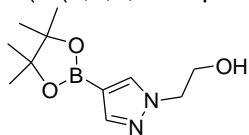
(B) 2-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-іл)етанол

До розчину 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину гідрохлориду (500 мг, 1,54 ммоль) та карбонату калію (430 мг, 3,1 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали 2-брометанол (388 мг, 3,1 ммоль), потім суміш нагрівали при 60°C протягом ночі в атмосфері азоту. Потім суміш фільтрували через целіт та промивали DCM, концентрували з одержанням продукту у вигляді світло-коричневої твердої речовини. MS (маса/заряд): 333 (M+H)⁺.

20

Проміжна сполука 53

2-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)етанол

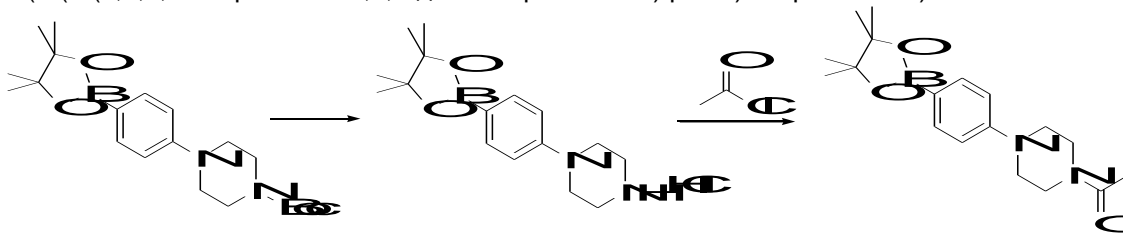


25

Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 52 з використанням 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу. MS (маса/заряд): 239 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 54

1-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-іл)етанон



30

(A) 1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину гідрохлорид

Розчин трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-карбоксилату (500 мг, 1,29 ммоль) в 5 н. HCl в ЕА (20 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді білої твердої речовини.

35

(B) 1-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-іл)етанон

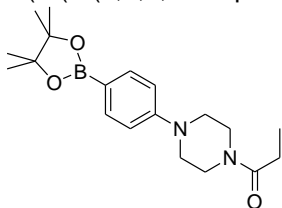
До розчину 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину гідрохлориду (419 мг, 1,29 ммоль) та карбонату цезію (1,27 г, 3,9 ммоль) в THF (30 мл) додавали ацетилхлорид (0,5 мл, 6,5 ммоль). Потім суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі, екстрагували за допомогою ЕА, промивали розчином NaHCO₃ і сольовим розчином.

40

Органічний розчин концентрували та очищали колонковою флеш-хроматографією, елюювали РЕ/ЕА з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 331 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 55

1-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-іл)пропан-1-он

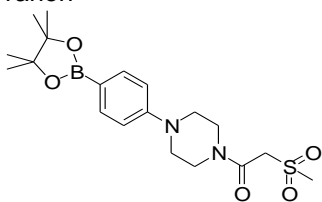


5

Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 54 з використанням 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину. MS (маса/заряд): 345 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 56

2-(Метилсульфоніл)-1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-іл)етанон

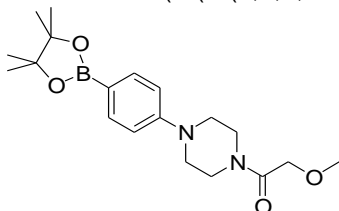


10

Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 54 з використанням 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину. MS (маса/заряд): 409 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 57

2-Метокси-1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-іл)етанон

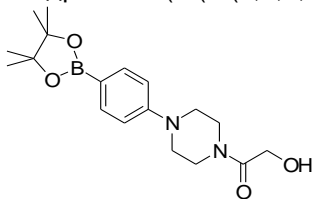


15

Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 54 з використанням 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину. MS (маса/заряд): 361 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 58

2-Гідрокси-1-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-іл)етанон

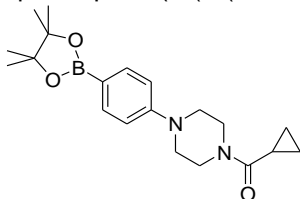


20

Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 54 з використанням 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину. MS (маса/заряд): 347 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 59

Циклопропіл(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин-1-іл)метанон

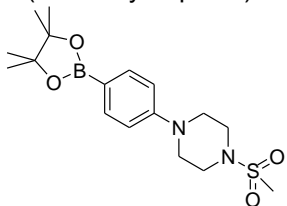


25

30

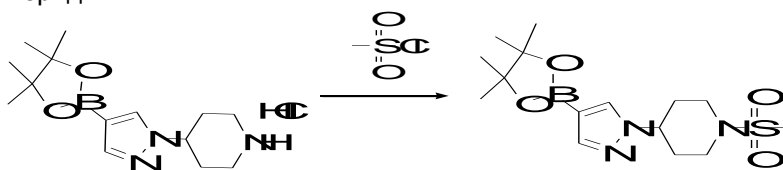
Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 54 з використанням 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину. MS (маса/заряд): 357 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 60
5 1-(Метилсульфоніл)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 54 з використанням 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину. MS (маса/заряд): 367 (M+H)⁺.

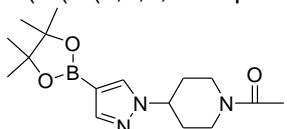
Проміжна сполука 61
10 1-(Метилсульфоніл)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин



15 1-(Метилсульфоніл)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин

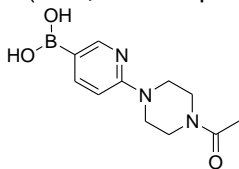
До розчину 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидину гідрохлориду (315 мг, 1,0 ммоль) та триетиламіну (303 мг, 3,0 ммоль) в DCM (15 мл) по краплинах додавали метансульфонілхлорид (230 мг, 2,0 ммоль), суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім суміш екстрагували за допомогою ЕА, промивали сольовим розчином, сушили та очищали колонковою флеш-хроматографією, з елюванням за допомогою ЕА/MeOH та одержанням продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 356 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 62
1-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл)етанон



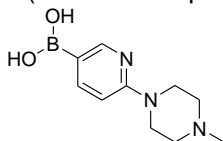
25 Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 51 з використанням 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидину. MS (маса/заряд): 320 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 63
30 6-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)піридин-3-ілборонова кислота



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 35 з використанням 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. MS (маса/заряд): 250 (M+H)⁺.

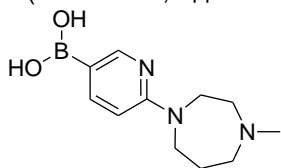
Проміжна сполука 64
35 6-(4-Метилпіперазин-1-іл)піридин-3-ілборонова кислота



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 35 з використанням 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину.

Проміжна сполука 65

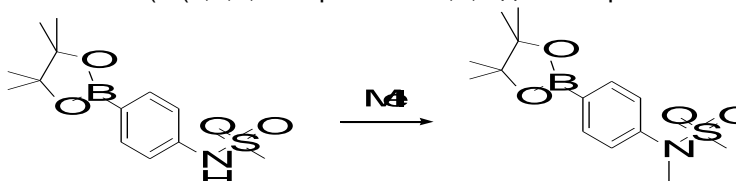
6-(4-Метил-1,4-діазепан-1-іл)піридин-3-ілборонова кислота



5 Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 35 з використанням 2-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину.

Проміжна сполука 66

N-Метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метансульфонамід

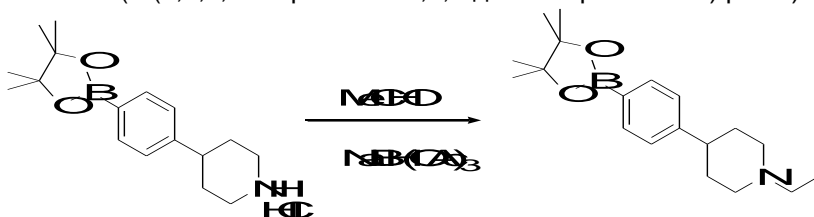


N-Метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метансульфонамід

10 До суспензії N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метансульфонамід (0,5 г, 1,7 ммоль) та карбонату калію (0,28 г, 2,0 ммоль) в ацетоні (10 мл) додавали метилйодид (0,12 мл, 2,0 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 18 годин в атмосфері азоту, потім розводили CH_2Cl_2 (20 мл), фільтрували через прокладку з діатомової землі, змивали за допомогою CH_2Cl_2 та випарювали з одержанням продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 312 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Проміжна сполука 67

1-Етил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин

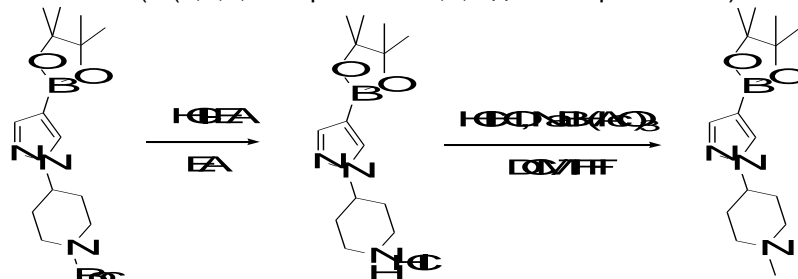


1-Етил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин

20 До розчину 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидину в THF додавали MeCHO (40 %, 0,17 мл, 1,48 ммоль) та AcOH (45 мг, 0,74 ммоль), суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (157 мг, 0,74 ммоль) і збовтували протягом ночі. Реакційний розчин виливали в NaHCO_3 , екстрагували за допомогою EA, сушили та концентрували з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 316 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Проміжна сполука 68

1-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин



(A) 4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидину

гідрохлорид

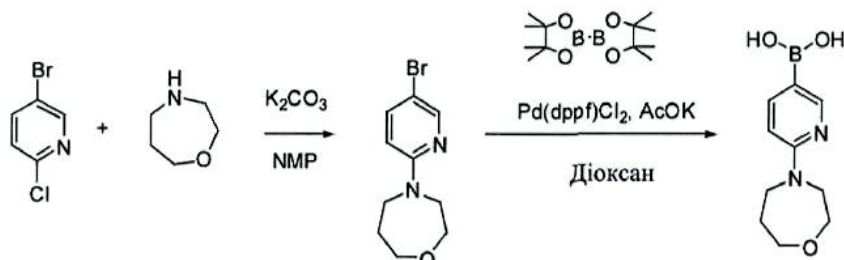
30 Розчин трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (8,2 г, 21,73 ммоль) та 30 мл HCl-EA (5,0 н.) в 15 мл EA збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі компоненти видаляли in vacuo з одержанням 7,3 г названої сполуки.

35 (B) 1-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин

Розчин 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу гідрохлориду (740 мг, 2,36 ммоль) та формаліну (1,0 г, 11,80 ммоль) в 10 мл DCM та 2 мл THF під N₂ збовтували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім до суміші додавали NaBH(AcO)₃ (1,0 г, 4,72 ммоль) при 0°C. Суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі компоненти видаляли in vacuo та залишок очищали хроматографією з MeOH/H₂O (1:20 ~ 10:1) з одержанням 620 мг названої сполуки. MS (маса/заряд) = 292 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 69

6-(1,4-Оксазепан-4-іл)піридин-3-ілборонова кислота



(A) 4-(5-Бромпіридин-2-іл)-1,4-оксазепан

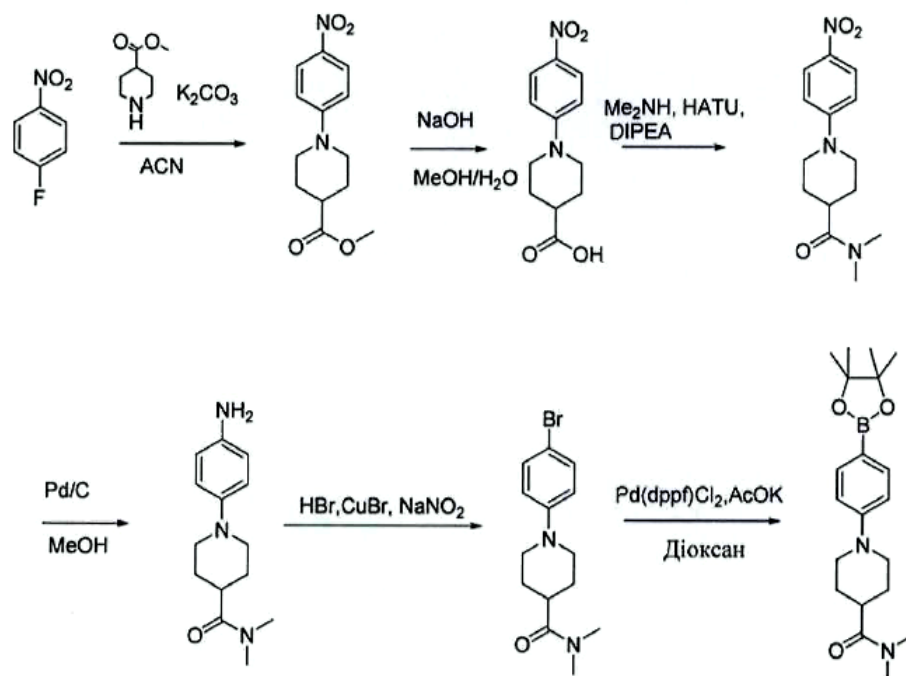
Розчин 5-бром-2-хлорпіридину (1,5 г, 7,8 ммоль), 1,4-оксазепану (1,29 г, 9,36 ммоль) та K₂CO₃ в 15 мл NMP збовтували при 120°C протягом ночі. Суміш додавали до 150 мл води, промивали за допомогою EA, сушили над Na₂SO₄ та леткі компоненти видаляли in vacuo з одержанням 1,86 г 4-(5-бромпіридин-2-іл)-1,4-оксазепану. MS (маса/заряд) = 259 (M+H)⁺.

(B) 6-(1,4-Оксазепан-4-іл)піридин-3-ілборонова кислота

Розчин 4-(5-бромпіридин-2-іл)-1,4-оксазепану (600 мг, 2,33 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (1,18 г, 4,67 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (286 мг, 0,35 ммоль) та KOAc (687 мг, 6,99 ммоль) в 30 мл діоксану під N₂ збовтували при 110°C протягом 3 годин. Леткі компоненти видаляли in vacuo, а залишок очищали хроматографією за допомогою EA/MeOH (20:1 ~ 5:1) з одержанням 165 мг 6-(1,4-оксазепан-4-іл)піридин-3-ілборонової кислоти. MS (маса/заряд) = 223 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 70

N,N-Диметил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин-4-карбоксамід



(A) Метил-1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбоксилат

Розчин 1-фтор-4-нітробензолу (3,5 г, 24,81 ммоль), метил-піперидин-4-карбоксилату (4,26 г, 29,77 ммоль) та K₂CO₃ в 40 мл ACN збовтували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш додавали до 150 мл води, екстрагували за допомогою EA, сушили над

Na₂SO₄. Леткі компоненти видаляли in vacuo, а залишок очищали хроматографією з РЕ/ЕА (10:1 ~ 2:1) з одержанням 3,84 г метил-1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбоксилату.

(В) N,N-Диметил-1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбоксамід

Розчин метил-1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбоксилату (3,84 г, 14,53 ммоль) та NaOH (0,87 г, 21,79 ммоль) в 15 мл MeOH та 5 мл води збовтували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Леткі компоненти видаляли in vacuo з одержанням 1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбонової кислоти.

Розчин 1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбонової кислоти, (CH₃)₂NH (2,37 г, 29,06 ммоль), NATU (11,05 г, 29,06 ммоль) та DIPEA (7,51 г, 58,12 ммоль) в 30 мл THF збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш додавали до 20 мл води, екстрагували за допомогою ЕА, промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄. Леткі компоненти видаляли in vacuo з одержанням 4,2 г N,N-диметил-1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбоксаміду. MS (маса/заряд) = 278 (M+H)⁺.

(С) 1-(4-Амінофеніл)-N,N-диметилпіперидин-4-карбоксамід

Розчин N,N-диметил-1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбоксаміду (2,5 г, 9,01 ммоль) та 0,3 г Pd/C в 20 мл MeOH під H₂ збовтували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш фільтрували та леткі компоненти видаляли in vacuo з одержанням 1,9 г 1-(4-амінофеніл)-N,N-диметилпіперидин-4-карбоксаміду.

(D) 1-(4-Бромфеніл)-N,N-диметилпіперидин-4-карбоксамід

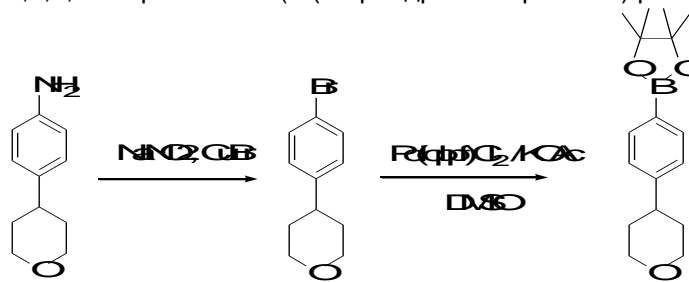
До розчину 1-(4-амінофеніл)-N,N-диметилпіперидин-4-карбоксаміду (4,2 г, 16,98 ммоль) в 25 мл HBr в 20 мл води повільно додавали розчин NaNO₂ (1,17 г, 16,98 ммоль) у воді (2 мл). Суміш збовтували при -10°C ~ 0°C протягом 30 хвилин та по краплинах додавали до розчину CuBr (1,34 г, 9,34 ммоль) в 12 мл HBr у воді (10 мл). Потім суміш збовтували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш розділяли між 2 н. NaOH та ЕА, промивали за допомогою ЕА, сушили над Na₂SO₄. Леткі компоненти видаляли in vacuo, а залишок очищали хроматографією з РЕ/ЕА (15:1 ~ 2:1) з одержанням 2,5 г 1-(4-бромфеніл)-N,N-диметилпіперидин-4-карбоксаміду.

(Е) N,N-Диметил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин-4-карбоксамід

Розчин 1-(4-бромфеніл)-N,N-диметилпіперидин-4-карбоксаміду (500 мг, 1,61 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (916 мг, 3,21 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (177 мг, 0,24 ммоль) та KOAc (475 мг, 4,83 ммоль) в 20 мл діоксану під N₂ збовтували при 110°C протягом ночі. Леткі компоненти видаляли in vacuo, а залишок очищали хроматографією з РЕ/ЕА (10:1 ~ 1:4) з одержанням 326 мг N,N-диметил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин-4-карбоксаміду. MS (маса/заряд) = 359 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 71

4,4,5,5-Тетраметил-2-(4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)феніл)-1,3,2-діоксаборолан



(A) 4-(4-Бромфеніл)-тетрагідро-2Н-піран

Розчин 4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)бензоламіну (1,79 г, 10,10 ммоль) в 15 мл HBr та 5 мл води збовтували при 0°C протягом 10 хвилин, потім до суміші додавали 0,77 г NaNO₂ при -5°C ~ 0°C. Суміш збовтували при -5°C протягом 30 хвилин. Потім до суміші додавали розчин CuBr в 3 мл HBr, після чого суміш нагрівали при 100°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розділяли між 2 н. NaOH та ЕА, промивали водою та водним NaCl, сушили над Na₂SO₄. Леткі компоненти видаляли in vacuo, а залишок очищали хроматографією з РЕ/ЕА (10:1 ~ 4:1) з одержанням 1,11 г названої сполуки.

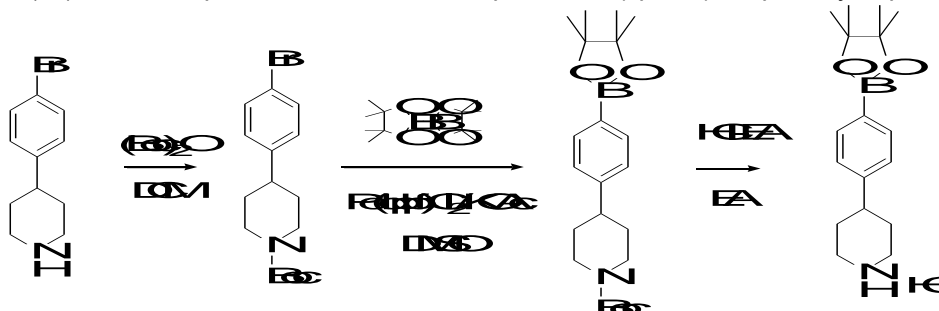
(В) 4,4,5,5-Тетраметил-2-(4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)феніл)-1,3,2-діоксаборолан

Розчин 4-(4-бромфеніл)-тетрагідро-2Н-пірану (500 мг, 2,07 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (842 мг, 3,32 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (303 мг, 0,41 ммоль) та KOAc (610 мг, 6,21 ммоль) в 20 мл DMSO під N₂ збовтували при 90°C протягом ночі. Суміш додавали до 100 мл води, екстрагували за допомогою ЕА,

сушили над Na_2SO_4 . Леткі компоненти видаляли in vacuo, а залишки очищали хроматографією з PE/EA (30:1 ~ 5:1) з одержанням 57 мг названої сполуки.

Проміжна сполука 72

4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидину гідрохлорид



5

(А) Трет-бутил-4-(4-бромфеніл)піперидин-1-карбоксилат

Розчин 4-(4-бромфеніл)піперидину (2,7 г, 11,25 ммоль) та ди-трет-бутил-дикарбонату (2,5 г, 11,47 ммоль) в 20 мл DCM збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі компоненти видаляли in vacuo з одержанням 4,6 г трет-бутил-4-(4-бромфеніл)піперидин-1-карбоксилату.

10

(В) Трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-4-(4-бромфеніл)піперидин-1-карбоксилату (3,38 г, 11,25 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (4,57 г, 18 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,47 г, 3,38 ммоль) та KOAc (3,32 г, 33,75 ммоль) в 60 мл DMSO під N_2 збовтували при 80°C протягом ночі. Леткі компоненти видаляли in vacuo, а залишок очищали хроматографією з PE/EA (40:1 ~ 1:1) з одержанням 3,81 г названої сполуки.

15

(С) 4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидину гідрохлорид

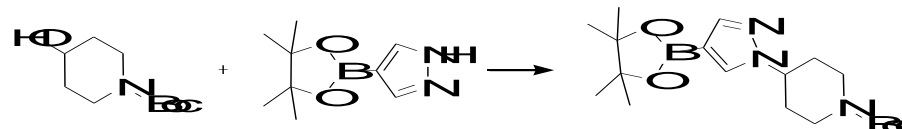
Розчин трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин-1-карбоксилату (3,0 г, 7,75 ммоль) та 10 мл HCl -EA (5,0 н.) в 20 мл EA збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі компоненти видаляли in vacuo з одержанням 2,6 г названої сполуки. MS (маса/заряд) = 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Проміжна сполука 73

Трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

25



Трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

До трет-бутил-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату (402 мг, 2,0 ммоль) в метиленхлориді (20 мл) та триетиламіну (303 мг, 3,0 ммоль) при 4°C по краплинах додавали метансульфонілхлорид (274 мг, 2,4 ммоль). Реакційну суміш доводили до температури оточуючого середовища і збовтували протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували in vacuo та розводили в діетиловому ефірі (20 мл). Розчин промивали 1 н. хлористоводневою кислотою (3 мл), водою (3 мл) та насиченим бікарбонатом натрію (3 мл). Органічні шари сушили (сульфат натрію) та концентрували in vacuo з одержанням трет-бутил-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату з кількісним виходом. Продукт застосовували безпосередньо в наступній стадії без додаткового очищення. Суміш 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (427 мг, 2,2 ммоль), трет-бутил-4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату (2,0 ммоль) та карбонату цезію (847 мг, 2,6 ммоль) в DMF (5 мл) збовтували при 100°C протягом ночі. Суміш розводили насиченим водним NaHCO_3 та екстрагували за допомогою EtOAc (3 x). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували із отриманням 884 мг неочищеного світло-жовтого масла. MS (маса/заряд): 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

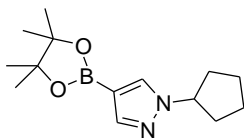
30

35

40

Проміжна сполука 74

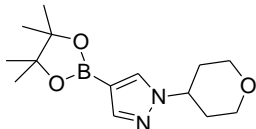
1-Циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 73 з використанням 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу. MS (маса/заряд): 263 (M+H)⁺.

5 Проміжна сполука 75

1-(Тетрагідро-2H-піран-4-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол

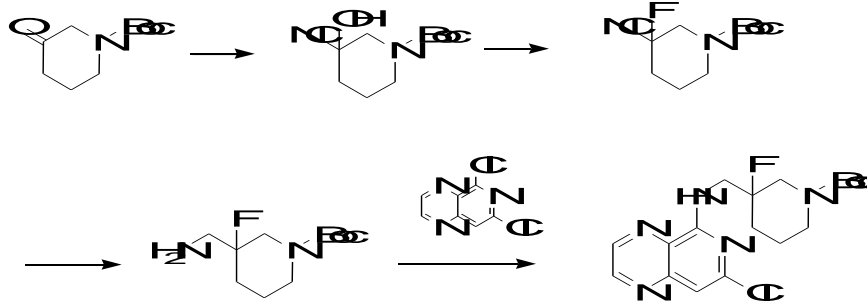


Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 73 з використанням 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу. MS (маса/заряд): 279 (M+H)⁺.

10

Проміжна сполука 76

Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[3,4-b]піразин-5-іламіно)метил)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат



(A) Трет-бутил-3-ціано-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

15

До розчину N-Вос-3-піперидону (5,00 г, 25,1 ммоль) та THF (15 мл) додавали KCN (2,34 г, 37,6 ммоль) та H₂O (15 мл) та отриманий розчин охолоджували до 0°C. До отриманого гомогенного оранжевого розчину додавали розчин NaHSO₃ (1,25 г, 37,6 ммоль) та H₂O (15 мл). Отриманий розчин збовтували при 0°C протягом 1 години. Розчин двічі екстрагували DCM та об'єднані екстракти сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували та випарювали з одержанням 5,7 г названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 127 (M+H-Вос)⁺.

20

(B) Трет-бутил-3-ціано-3-фторпіперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-ціано-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (5,7 г, 25,1 ммоль) в DCM (50 мл), охолодженого до -78°C, по краплинах додавали DAST (4,85 г, 30,1 ммоль) та отриманий розчин збовтували при -78°C протягом 1 години. Реакційну суміш нагрівали до 0°C та збовтували протягом ще 1 години. Реакційну суміш розводили DCM та гасили насич. водн. NaHCO₃. Об'єднані екстракти сушили за допомогою Na₂SO₄, фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням 5,5 г неочищеної названої сполуки у вигляді світло-жовтого масла. MS (маса/заряд): 129 (M+H-Вос)⁺.

25

(C) Трет-бутил-3-(амінометил)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат

30

До збовтаної та охолодженої (0°C) суспензії алюмогідриду літію (1,02 г, 26,8 ммоль) в сухому THF (50 мл) краплинами додавали розчин трет-бутил-3-ціано-3-фторпіперидин-1-карбоксилату (5,50 г, 24,0 ммоль) в сухому THF (30 мл). Реакційну суміш збовтували при 0°C протягом 1 години, а потім при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш гасили водою (1,0 мл) при 0°C та збовтували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Потім додавали 15 % водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл) та збовтували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Наприкінці додавали воду (1,0 мл) та збовтували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Суміш фільтрували через прокладку з целіту, промиваючи тетрагідрофураном (25 мл). Фільтрат концентрували з одержанням 3,86 г названого продукту у вигляді світло-жовтого масла. MS (маса/заряд): 233 (M+H)⁺.

35

40

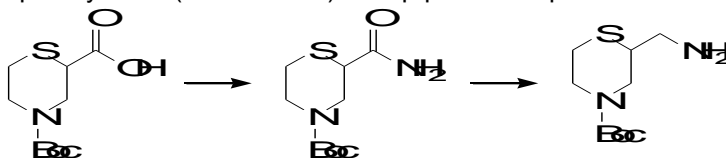
(D) Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[3,4-b]піразин-5-іламіно)метил)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-(амінометил)-3-фторпіперидин-1-карбоксилат (3,86 г, 16,6 ммоль) та DIPEA (3,22 г, 24,9 ммоль) додавали до розчину 5,7-дихлорпіrido[3,4-b]піразину (3,32 г, 16,6 ммоль) в THF (60 мл) та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Леткі компоненти

випарювали та залишок екстрагували за допомогою етилацетату. Етилацетат промивали сольовим розчином та сушили. Розчинник видаляли *in vacuo*. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі, проводячи елювання з градієнтом гексан-50 % EtOAc/гексан, потім пропускаючи через колонку C₁₈ з одержанням 1,76 г сполуки, названої в підзаголовку, у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 396 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 77

Трет-бутил-2-(амінометил)тіоморфолін-4-карбоксилат



(A) Трет-бутил-2-карбамоїлтіоморфолін-4-карбоксилат

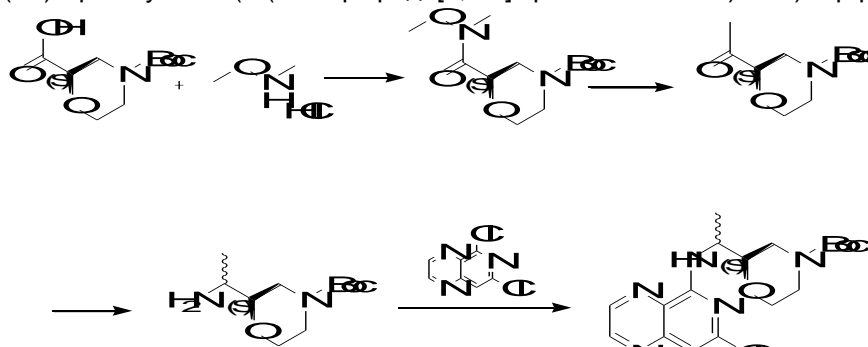
4-(Трет-бутоксикарбоніл)тіоморфолін-2-карбонову кислоту (2,47 г, 10 ммоль) та HOBt (1,62 г, 12 ммоль) розчиняли в DMF (20 мл) та додавали EDCI (2,11 г, 11 ммоль). Реакційну суміш збовтували протягом 1 години, додавали 25 % водний аміак (5 мл) та реакційну суміш збовтували протягом ще 2 годин. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (200 мл) та розділяли за допомогою води (100 мл). Органічний шар промивали насиченим водн. NaHCO₃ (2 × 100 мл), а потім сушили за допомогою Na₂SO₄. Розчинник видаляли *in vacuo* з одержанням 2,46 г названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 147 (M+H-Boc)⁺.

(B) Трет-бутил-2-(амінометил)тіоморфолін-4-карбоксилат

Розчин трет-бутил-2-карбамоїлтіоморфолін-4-карбоксилату (2,46 г, 10 ммоль) в THF (80 мл) охолоджували до 0°C. Розчин борану в THF (1,0 M, 40 мл, 40 ммоль) додавали за 15 хвилин за допомогою краплинної лійки та суміш збовтували при температурі оточуючого середовища протягом 72 годин. Реакцію гасили додаванням по краплинах метанолу/оцтової кислоти (18 мл, 9:1 об'єм/об'єм). Розчинник видаляли за умов зниженого тиску та залишок розділяли між етилацетатом та насич. водним Na₂CO₃. Водний шар екстрагували за допомогою етилацетату та об'єднані екстракти промивали водою, сольовим розчином та сушили над сульфатом натрію. Видаленням розчинника за умов зниженого тиску одержували 2,11 г неочищеного бажаного матеріалу, який застосовували безпосередньо в наступній стадії. MS (маса/заряд): 233 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 78

(2S)-Трет-бутил-2-(1-(7-хлорпіридо[3,4-b]піразин-5-іламіно)етил)морфолін-4-карбоксилат



(A) (S)-Трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоїл)морфолін-4-карбоксилат

Суміш (S)-4-(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-2-карбонової кислоти (3,46 г, 15 ммоль), DIPEA (7,75 г, 60 ммоль) та N,O-диметилгідроксиаміну HCl (4,39 г, 45 ммоль) в DCM (100 мл) обробляли EDCI (9,63 г, 45 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш збовтували протягом 16 годин, а потім виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували за допомогою CH₂Cl₂. Об'єднані екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували із отриманням 3,5 г світло-жовтого масла. MS (маса/заряд): 175 (M+H-Boc)⁺.

(B) (S)-Трет-бутил-2-ацетилморфолін-4-карбоксилат

Отриманий вище (S)-трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоїл)морфолін-4-карбоксилат розчиняли в THF (60 мл) при кімнатній температурі під азотом та охолоджували до 0°C. Порціями додавали бромід метилмагнію (3,0 M розчин в діетиловому ефірі, 15 мл, 45 ммоль). Реакційну суміш збовтували при 0°C протягом 1 години, забезпечували нагрівання до кімнатної температури, а потім збовтували протягом 16 годин. Суміш знову охолоджували до 0°C та повільно додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc та екстракти промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували із отриманням 2,29 г неочищеного (S)-трет-бутил-2-

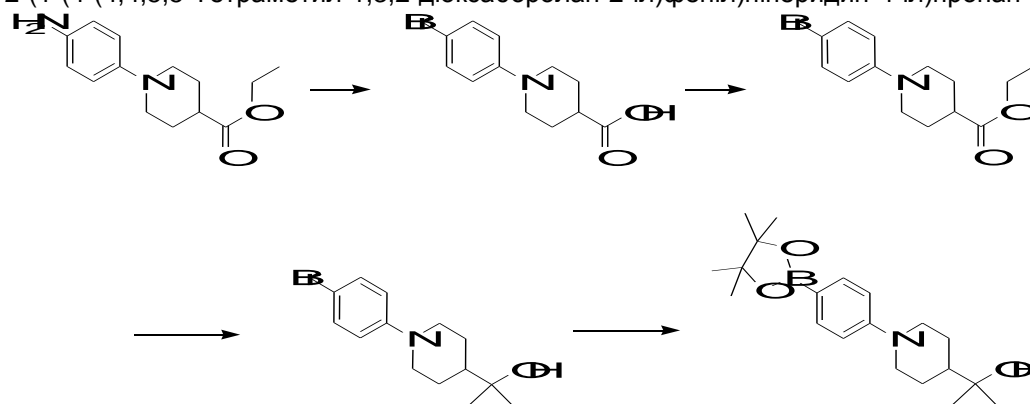
ацетилморфолін-4-карбоксилату у вигляді жовтого масла, яке застосовували без додаткового очищення. MS (маса/заряд): 130 (M+H)⁺.

(C) (2S)-Трет-бутил-2-(1-(7-хлорпіrido[3,4-b]піразин-5-іламіно)етил)морфолін-4-карбоксилат

Суміш (S)-трет-бутил-2-ацетилморфолін-4-карбоксилату (2,29 г, 10,0 ммоль), ацетату амонію (7,70 г, 100 ммоль), ціаноборгідриду натрію (0,94 г, 15,0 ммоль) та 5-ангстремних молекулярних сит (10 г) в метанолі (50 мл) збовтували при кімнатній температурі під азотом протягом 16 годин. Сита видаляли шляхом фільтрації та фільтрат концентрували. Додавали 1 н. розчин NaOH до досягнення pH 12. Суміш екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ та об'єднані екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Одержане світло-жовте масло (2,17 г) розчиняли в THF (40 мл) та додавали 5,7-дихлорпіrido[3,4-b]піразин (2,00 г, 10,0 ммоль) та DIPEA (1,94 г, 15,0 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Леткі компоненти випарювали та залишок екстрагували за допомогою етилацетату. Етилацетат промивали сольовим розчином та сушили. Розчинник видаляли in vacuo. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі, проводячи елюювання з градієнтом гексан-50 % EtOAc/гексан, потім пропускаючи через колонку C₁₈ з одержанням 450 мг названої в підзаголовку сполуки у вигляді коричневого масла. MS (маса/заряд): 394 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 79

2-(1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)піперидин-4-іл)пропан-2-ол



(A) 1-(4-Бромфеніл)піперидин-4-карбонова кислота

До розчину етил-1-(4-амінофеніл)піперидин-4-карбоксилату (2,48 г, 10 ммоль) в 40 мл 40 % HBr повільно додавали розчин NaNO₂ (0,69 г, 10 ммоль) в 7 мл води при 0°C. Суміш збовтували протягом 15 хвилин та додавали до розчину CuBr (0,79 г, 5,5 ммоль) в 30 мл 40 % HBr. Отриману суміш збовтували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суспензію, одержану таким чином, розділяли між 2 н. NaOH та етилацетатом. Органічний шар промивали за допомогою водного NaCl, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням 1,56 г неочищеної названої сполуки. MS (маса/заряд): 286 (M+2)⁺.

(B) Етил-1-(4-бромфеніл)піперидин-4-карбоксилат

Збовтаний розчин 1-(4-бромфеніл)піперидин-4-карбонової кислоти (1,56 г, 5,5 ммоль) в абсолютному етанолі (30 мл) охолоджували до 0°C та до нього по краплинах додавали SOCl₂ (1,18 г, 10 ммоль). Суміш збовтували, доводячи до кімнатної температури, та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш випарювали in vacuo та залишок розчиняли в насиченому водному розчині NaHCO₃ (50 мл). Водний розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл). Органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та випарювали in vacuo. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент; етилацетат:гексан = 1:1) з виходом 1,08 г названої сполуки у вигляді світло-коричневого масла. MS (маса/заряд): 314 (M+2)⁺.

(C) 2-(1-(4-Бромфеніл)піперидин-4-іл)пропан-2-ол

Етил-1-(4-бромфеніл)піперидин-4-карбоксилат (1,08 г, 3,5 ммоль) розчиняли в THF (20 мл) в атмосфері азоту; по краплинах додавали бромід метилмагнію (3,0 М розчин в діетиловому ефірі, 3,5 мл, 10,5 ммоль) при охолодженні в бані з льодяною водою; та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом та насиченим водним розчином хлориду амонію. Органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли in vacuo з виходом бажаної сполуки (1,0 г) у вигляді білої твердої речовини. MS (маса/заряд): 300 (M+2)⁺.

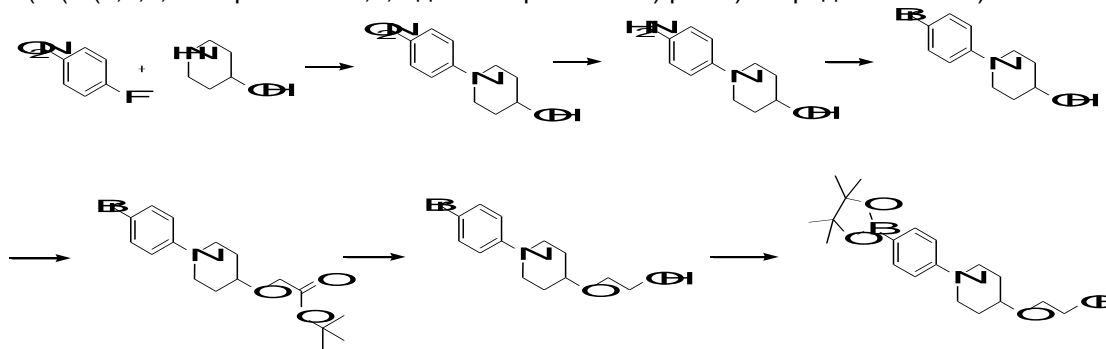
(D) 2-(1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)піперидин-4-іл)пропан-2-ол

До розчину 2-(1-(4-бромфеніл)піперидин-4-іл)пропан-2-олу (1,0 г, 3,3 ммоль) в DMSO (20 мл) додавали біс-пінаколатодибор (1,15 г, 4,5 ммоль) та KOAc (515 мг, 5,3 ммоль). Реакційну суміш

дегазували під вакуумом протягом 30 хвилин. Потім колбу продували N_2 . Додавали $Pd(dppf)Cl_2$ (292 мг, 0,4 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали до $70^\circ C$ протягом 20 годин. Після охолодження реакційну суміш розділяли між етилацетатом та водою. Водний шар екстрагували за допомогою додаткового етилацетату. Органічні шари об'єднували, сушили, фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищали колонкою з силікагелем з одержанням 590 мг названої сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 346 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 80

2-(1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин-4-ілокси)етанол



(A) 1-(4-Амінофеніл)піперидин-4-ол

До суміші 1-фтор-4-нітробензолу (2,82 г, 20 ммоль) та K_2CO_3 (6,92 г, 50 ммоль) в диметилсульфоксиді (20 мл) додавали піперидин-4-ол (2,22 г, 22 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до $100^\circ C$ протягом 4 годин. Цей розчин виливали в 200 мл води та екстрагували за допомогою етилацетату (30 мл x 3). Органічну фазу об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом натрію. Тверду речовину відфільтровували, до фільтрату додавали 10 % Pd/C (100 мг) та суміш збовтували в атмосфері водню при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Каталізатор відфільтровували, а фільтрат концентрували з одержанням 3,7 г каштанової твердої речовини. MS (маса/заряд): 193 (M+H)⁺.

(B) 1-(4-Бромфеніл)піперидин-4-ол

До розчину 1-(4-амінофеніл)піперидин-4-олу (3,7 г, 319 ммоль) в 60 мл 48 % HBr повільно додавали розчин $NaNO_2$ (1,38 г, 20 ммоль) в 15 мл води при $0^\circ C$. Суміш збовтували протягом 30 хвилин та додавали до розчину $CuBr$ (1,57 г, 11 ммоль) в 50 мл 48 % HBr . Отриману суміш збовтували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суспензію, одержану таким чином, розділяли між 2 н. $NaOH$ та етилацетатом. Органічний шар промивали водним $NaCl$, сушили над Na_2SO_4 та концентрували з одержанням 4,6 г неочищеної сполуки у вигляді сірої твердої речовини. MS (маса/заряд): 256 (M)⁺.

(C) Трет-бутил-2-(1-(4-бромфеніл)піперидин-4-ілокси)ацетат

Тетрабутиламонію бромід (1,06 г, 3,3 ммоль) додавали до розчину 1-(4-бромфеніл)піперидин-4-олу (2,56 г, 10 ммоль) в толуолі (30 мл). Реакційну суміш охолоджували до $0^\circ C$ та до неї додавали водн. 35 % гідроксид натрію (30 мл) з наступним додаванням по краплинах трет-бутилбромацетату (2,92 г, 15 ммоль). Потім забезпечували досягнення сумішшю кімнатної температури і збовтували протягом 17 годин при цій температурі. Шари розділяли та органічний шар промивали двічі водою (4 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували під вакуумом та випарювали разом з петролейним ефіром. Очистка неочищеного матеріалу колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (0-20 % етилацетат в петролейному ефірі) давала 3,08 г матеріалу бажаної чистоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 372 (M+2)⁺.

(D) 2-(1-(4-Бромфеніл)піперидин-4-ілокси)етанол

До збовтаного розчину трет-бутил-2-(1-(4-бромфеніл)піперидин-4-ілокси)ацетату (3,08 г, 8,3 ммоль) в THF (20 мл) при $-10^\circ C$ під азотом додавали алюмогідрид літію (0,57 г, 15 ммоль). Через 2 години реакційну суміш гасили послідовним додаванням води (0,6 мл), 15 процентного водного розчину гідроксиду натрію (1,8 мл) та води (0,6 мл). Отриману суміш фільтрували та концентрували під вакуумом із отриманням 2,16 г неочищеного 2-(1-(4-бромфеніл)піперидин-4-ілокси)етанолу. MS (маса/заряд): 302 (M+2)⁺.

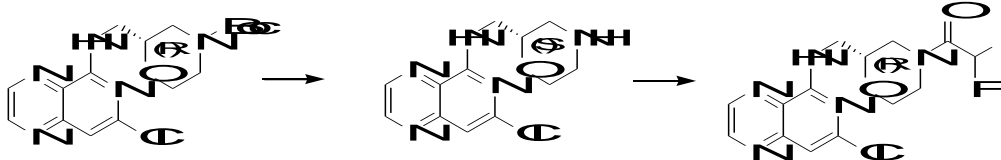
(E) 2-(1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперидин-4-ілокси)етанол

До розчину 2-(1-(4-бромфеніл)піперидин-4-ілокси)етанолу (2,16 г, 7,2 ммоль) в DMSO (50 мл) додавали біс-пінаколатодибор (2,54 г, 10 ммоль) та KOAc (1,17 г, 12 ммоль). Реакційну суміш дегазували під вакуумом протягом 30 хвилин. Потім колбу продували N_2 . Додавали $Pd(dppf)Cl_2$ (732 мг, 1,0 ммоль), потім реакційну суміш нагрівали до $70^\circ C$ протягом 20 годин.

Після охолодження реакційну суміш розділяли між етилацетатом та водою. Водний шар екстрагували за допомогою додаткового етилацетату. Органічні шари об'єднували, сушили, фільтрували та концентрували in vacuo. Залишок очищали колонкою з силікагелем (0-70 % етилацетат в петролейному ефірі) з одержанням 920 мг названої сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 348 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 81

(R)-1-(2-((7-Хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)-2,2-дифторетанон

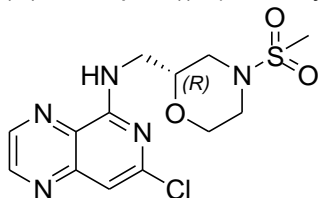


(R)-1-(2-((7-Хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)-2,2-дифторетанон

(R)-Трет-бутил-2-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (3,00 г, 8,0 ммоль) розчиняли у розчині HCl в етилацетаті (20 мл) та суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин, доки TLC не показувала видалення групи Boc. Леткі матеріали видаляли in vacuo, а залишок розчиняли у дихлорметані. До розчину послідовно додавали дифтороцтову кислоту (1,15 г, 12 ммоль), HATU (7,60 г, 20,0 ммоль) та DIPEA (6,20 г, 48,0 ммоль) та збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш очищали хроматографією колонці C₁₈ з одержанням бажаного аміду у вигляді жовтої твердої речовини (2,1 г). MS (маса/заряд): 358 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 82

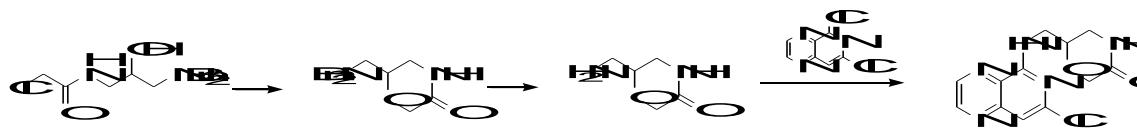
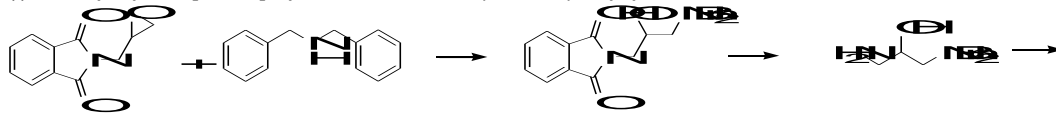
(R)-7-Хлор-N-((4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл)метил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Названу сполуку одержували згідно з процедурами для проміжної сполуки 81 з використанням того самого вихідного матеріалу. MS (маса/заряд): 358 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 83

6-((7-Хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-3-он



(A) 2-(3-(Дибензиламіно)-2-гідроксипропіл)ізоіндолін-1,3-діон

Суміш 2-(оксиран-2-ілметил)ізоіндолін-1,3-діону (4,06 г, 20,0 ммоль) та дибензиламіну (5,0 г, 25,4 ммоль) збовтували при 80°C протягом ночі. Додавали EtOH (50 мл) та збовтували при кімнатній температурі. Суміш фільтрували з одержанням білої твердої речовини (4,5 г).

(B) 1-Аміно-3-(дибензиламіно)пропан-2-ол

Розчин 2-(3-(дибензиламіно)-2-гідроксипропіл)ізоіндолін-1,3-діону (4,5 г, 11,25 ммоль) в конц. HCl (50 мл) збовтували при 120°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували, а фільтрат екстрагували за допомогою CHCl₃. У водний шар додавали 30 % водн. NaOH до досягнення pH більше 7, потім розчин екстрагували за допомогою CH₂Cl₂, сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням жовтої твердої речовини (3,0 г).

(C) 2-Хлор-N-(3-(дибензиламіно)-2-гідроксипропіл)ацетамід

Розчин 2-хлорацетилхлориду (1,25 г, 10,96 ммоль) в CHCl₃ додавали до розчину 1-аміно-3-(дибензиламіно)пропан-2-олу (2,5 г, 9,26 ммоль) в CHCl₃ (50 мл) в льодяній бані. Суміш збовтували протягом 1 години, потім збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Органічний шар концентрували, залишок очищали колонкою з одержанням білої твердої речовини.

(D) 6-((Дибензиламіно)метил)морфолін-3-он

Розчин 2-хлор-N-(3-(дибензиламіно)-2-гідроксипропіл)ацетаміду (1,0 г, 2,49 ммоль), t-BuOK (0,39 г, 3,57 ммоль) в t-BuOH (30 мл) збовтували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Після концентрування залишок очищали колонковою хроматографією з

5 одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини.

(E) 6-(Амінометил)морфолін-3-он

Розчин 6-((дибензиламіно)метил)морфолін-3-ону (340 мг, 1,09 ммоль), Pd(OH)₂/C (170 мг) в EtOH (30 мл) збовтували в оснащений подачею H₂ камері протягом ночі. Розчин фільтрували та концентрували з одержанням білого масла. Неочищений продукт використовували

10 безпосередньо для наступної стадії без очистки.

(F) 6-((7-Хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-3-он

Розчин 6-(амінометил)морфолін-3-ону (130 мг, 1 ммоль), 5,7-дихлорпіrido[4,3-b]піразину (200 мг, 1 ммоль) та DIEA (260 мг, 2 ммоль) в THF (20 мл) збовтували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Після концентрування залишок очищали колонковою

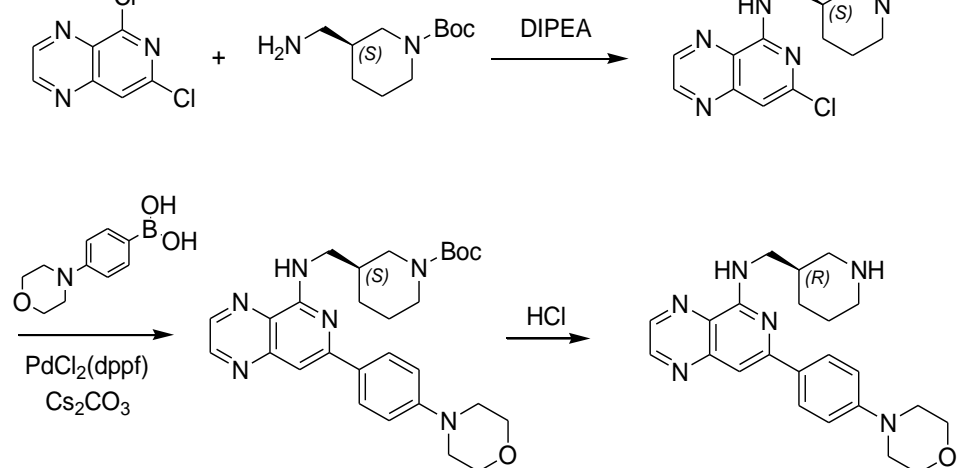
15 хроматографією з одержанням продукту у вигляді жовтої твердої речовини (100 мг).

Приклад 1

Синтез сполук 1-516

Сполука 1

((R)-7-(4-Морфолінофеніл)-N-(піперидин-3-ілметил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



20 (A) (S)-Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно) метил)піперидин-1-карбоксилат

Розчин (S)-трет-бутил-3-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,5 ммоль), 5,7-дихлорпіrido[4,3-b]піразину (100 мг, 0,5 ммоль) та DIPEA (77 мг, 0,6 ммоль) в THF (5 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Леткі компоненти видаляли за умов

25 зниженого тиску та залишок обробляли етилацетатом, сольовим розчином та концентрували з одержанням неочищеної названої сполуки.

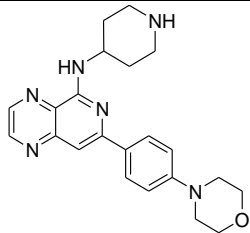
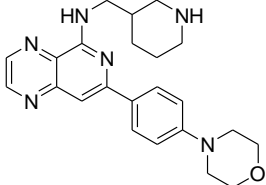
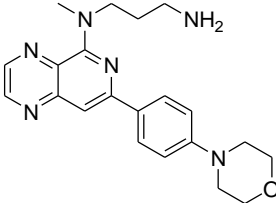
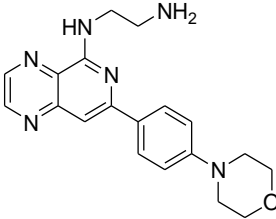
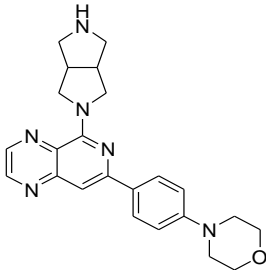
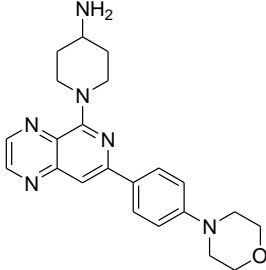
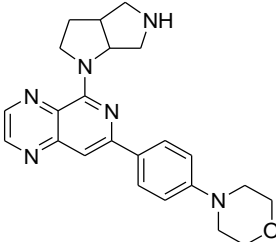
(B) (S)-Трет-бутил-3-((7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-

30 1-карбоксилат
Суміш (S)-трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил) піперидин-1-карбоксилату (0,15 ммоль), 4-морфолінофенілборонової кислоти (0,23 ммоль), PdCl₂ (dppf) (0,015 ммоль) та Cs₂CO₃ (0,30 ммоль) в диметоксигетані/етанолі закривали в реакційній пробірці для мікрохвильового реактора та збовтували при 160°C протягом 45 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували та очищали хроматографією з одержанням названої сполуки (73 % вихід). MS (маса/заряд): 505 (M+H)⁺.

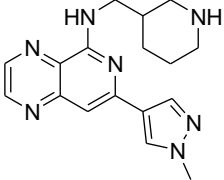
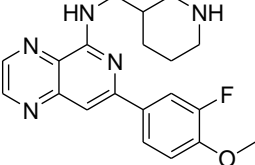
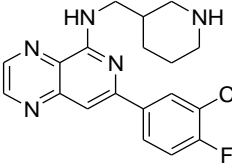
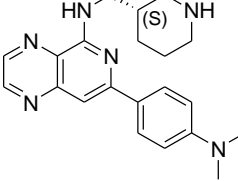
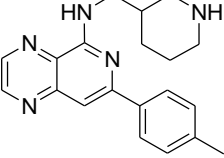
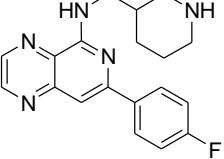
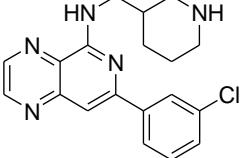
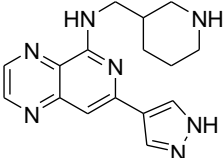
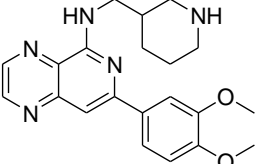
35 (C) ((R)-7-(4-Морфолінофеніл)-N-(піперидин-3-ілметил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін

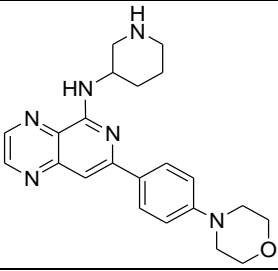
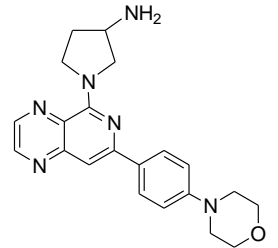
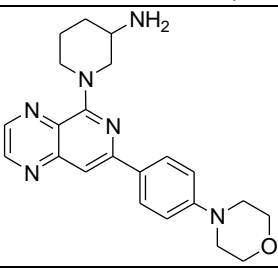
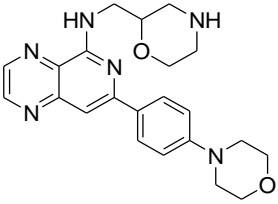
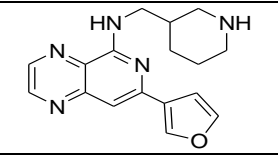
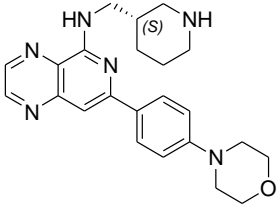
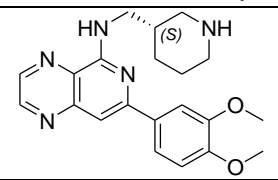
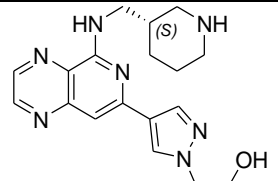
(S)-Трет-бутил-3-((7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат (0,11 ммоль) обробляли розчином HCl (в EtOAc, 4 н., 3 мл) при кімнатній температурі до завершення реакції. Осад збирали шляхом фільтрації, а потім очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 405 (M+H)⁺.

40 Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 1 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

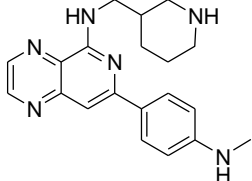
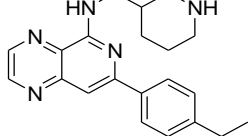
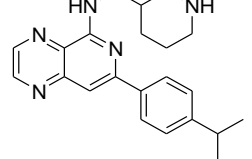
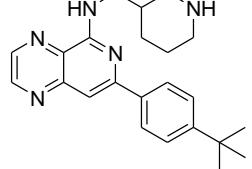
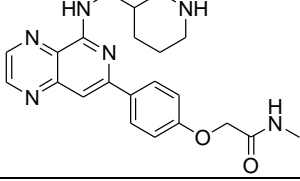
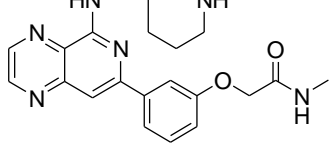
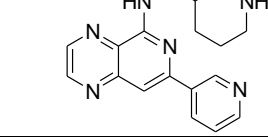
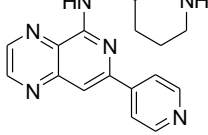
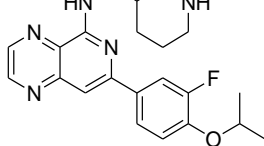
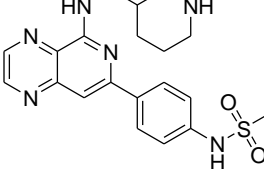
Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
2		391
3		405
4		379
5		351
6		403
7		391
8		403

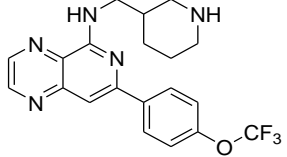
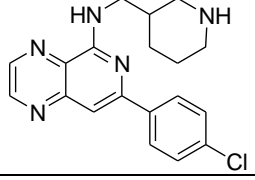
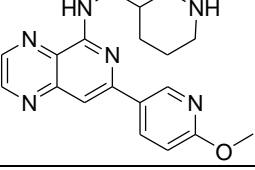
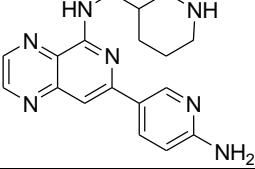
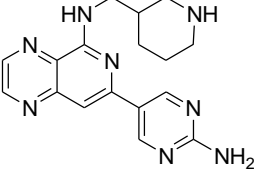
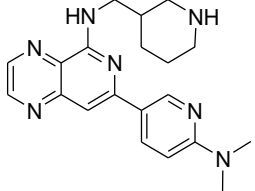
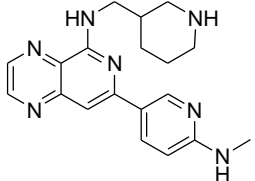
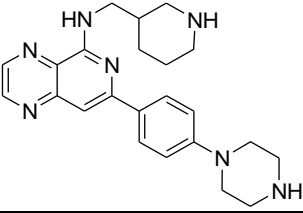
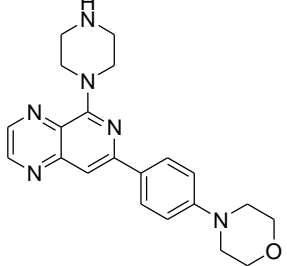
9		391
10		350
11		410
12		363
13		363
14		405
15		380
16		350
17		350

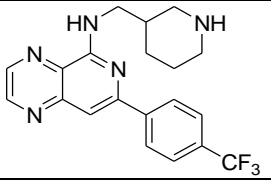
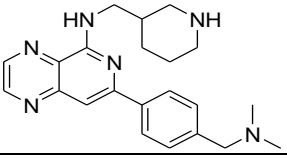
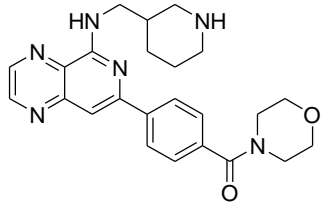
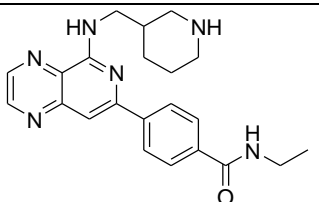
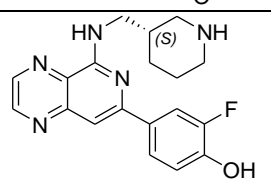
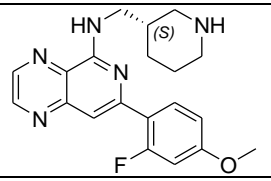
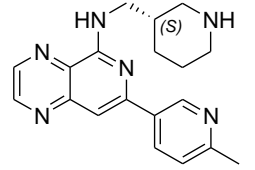
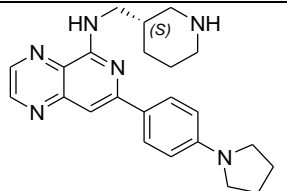
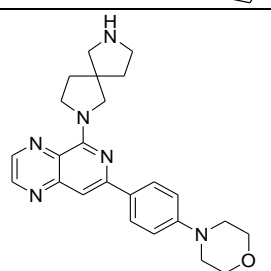
18		324
19		368
20		372 374
21		363
22		334
23		338
24		354 356
25		310
26		380

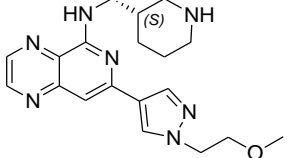
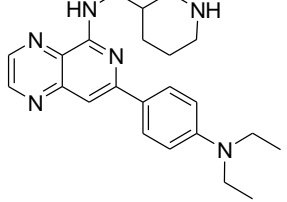
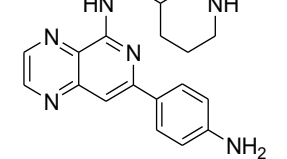
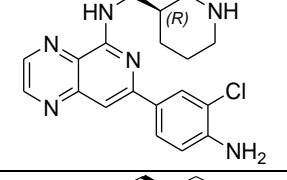
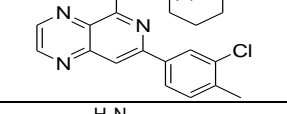
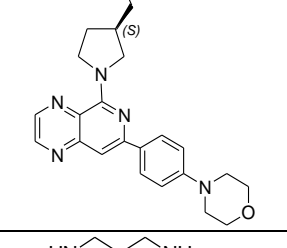
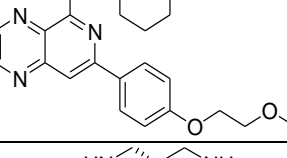
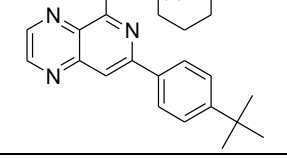
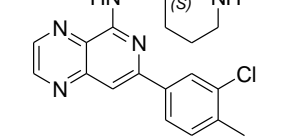
27		391
28		377
29		390
30		407
31		310
32		405
33		380
34		354

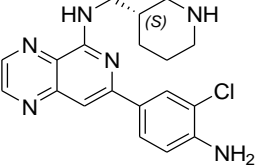
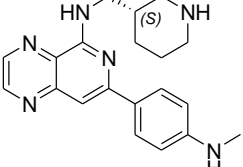
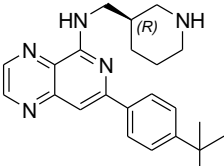
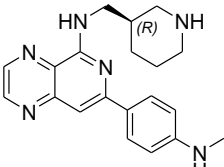
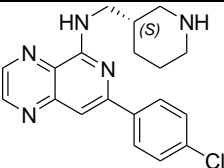
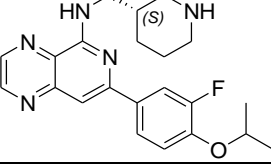
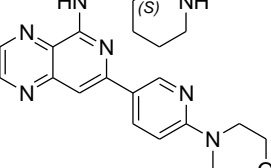
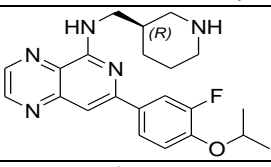
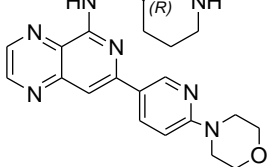
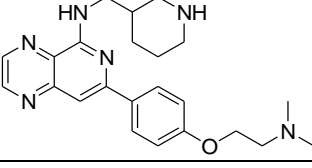
35		368
36		405
37		405
38		415
39		377
40		334
41		352
42		392
43		399

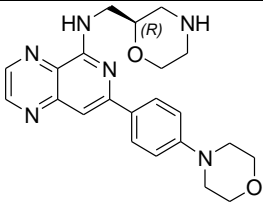
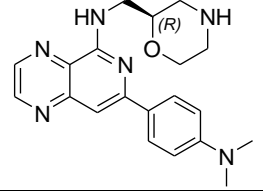
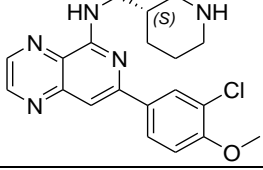
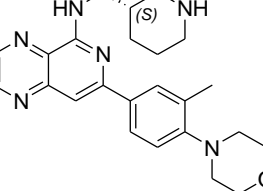
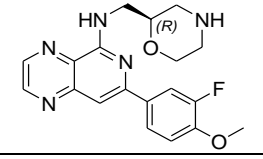
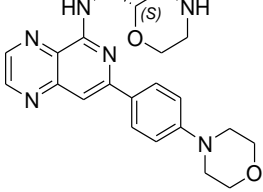
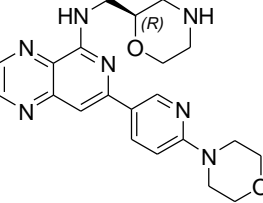
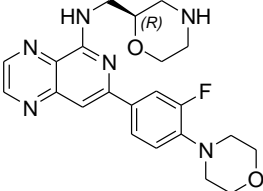
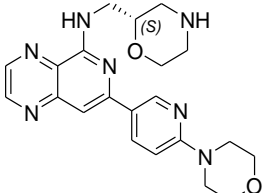
44		349
45		348
46		362
47		376
48		407
49		407
50		321
51		321
52		396
53		413

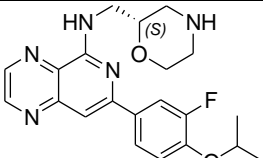
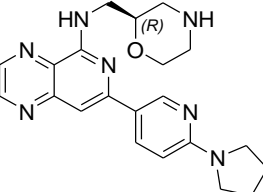
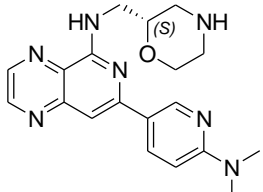
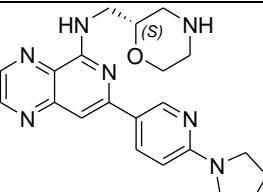
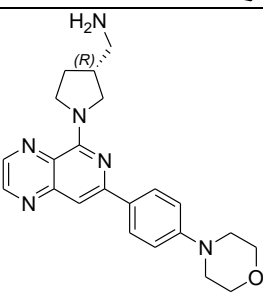
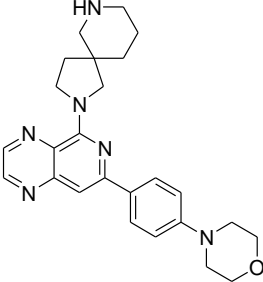
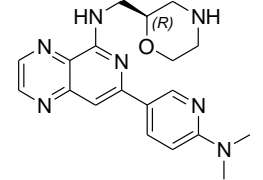
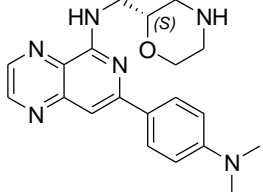
54		404
55		354 356
56		351
57		336
58		337
59		364
60		350
61		404
62		377

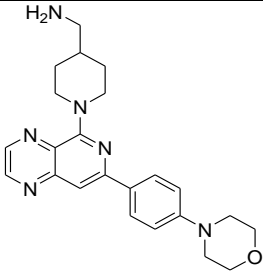
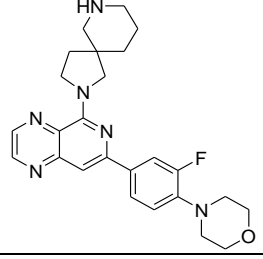
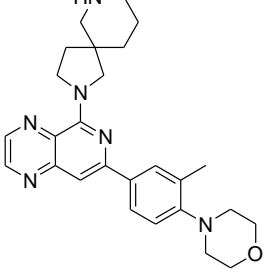
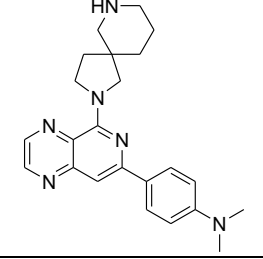
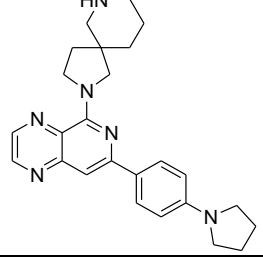
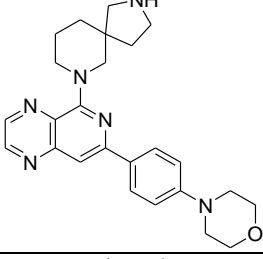
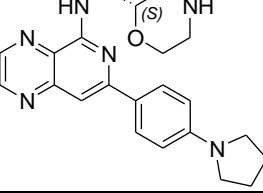
63		388
64		377
65		433
66		391
67		354
68		368
69		335
70		389
71		417

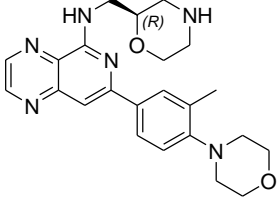
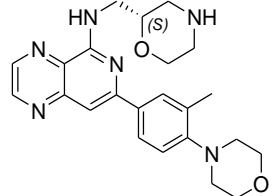
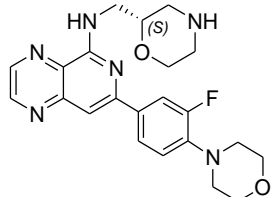
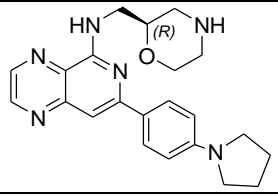
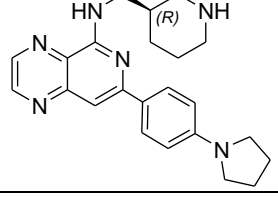
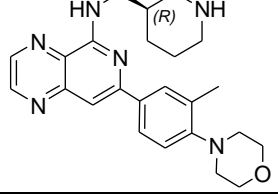
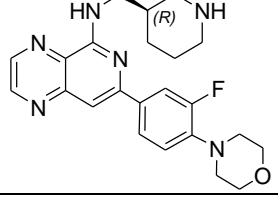
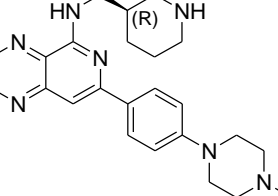
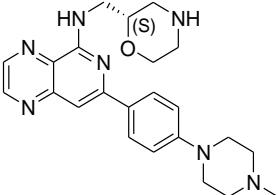
72		368
73		391
74		335
75		369 371
76		368 370
77		391
78		394
79		376
80		368 370

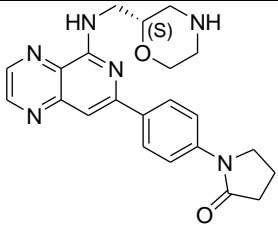
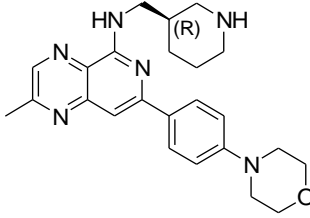
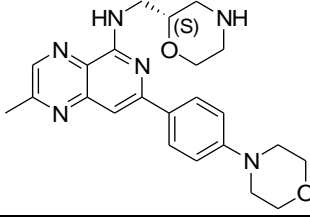
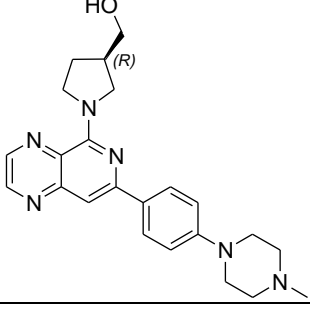
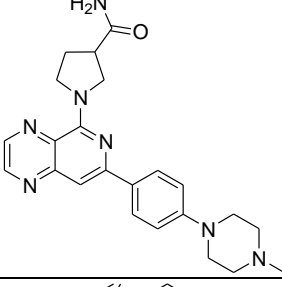
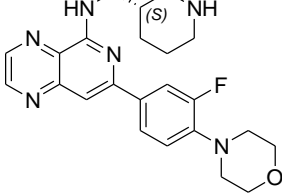
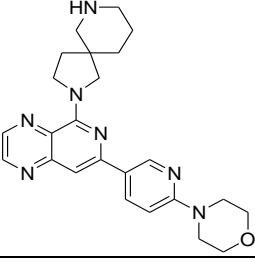
81		369 371
82		349
83		376
84		349
85		354 356
86		396
87		406
88		396
89		406
90		407

91		407
92		365
93		384 386
94		419
95		370
96		407
97		408
98		425
99		408

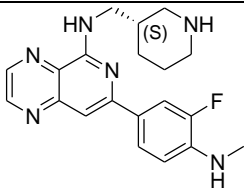
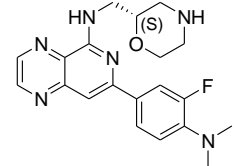
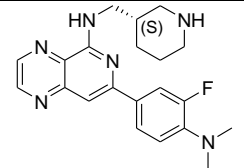
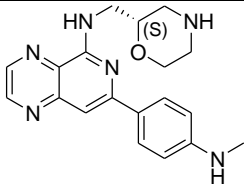
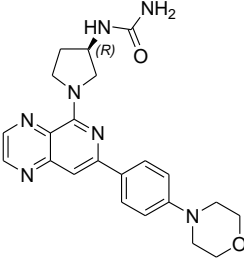
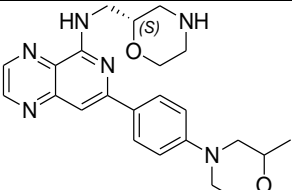
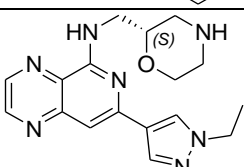
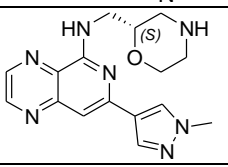
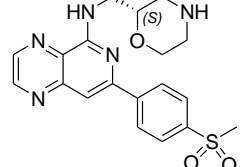
100		398
101		392
102		366
103		392
104		391
105		431
106		366
107		365

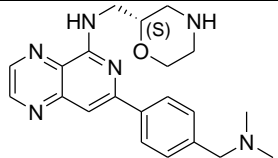
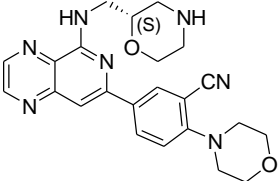
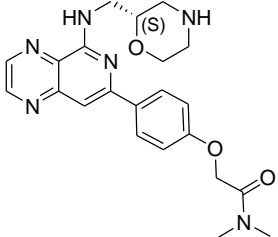
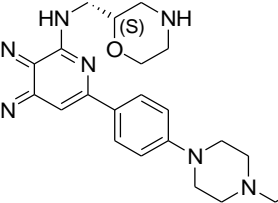
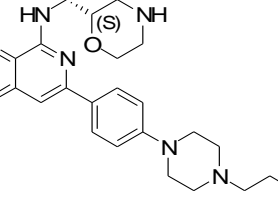
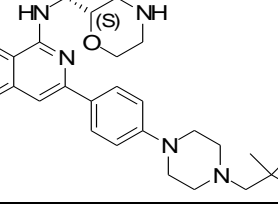
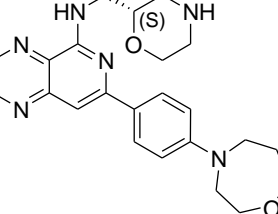
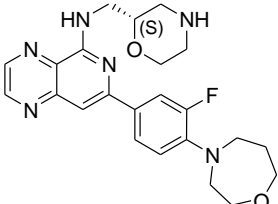
108		405
109		449
110		445
111		389
112		415
113		431
114		391

115		421
116		421
117		425
118		391
119		389
120		419
121		423
122		418
123		420

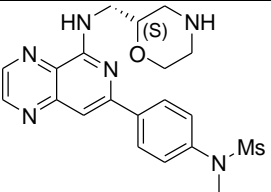
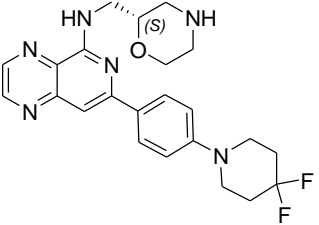
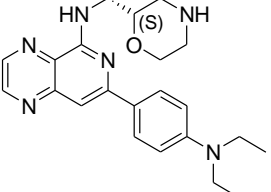
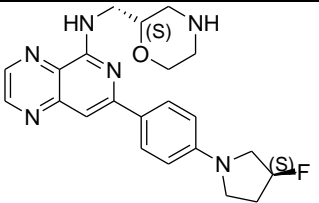
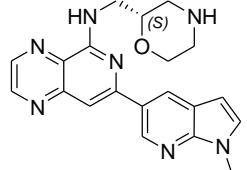
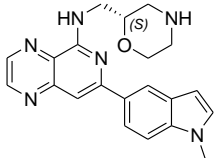
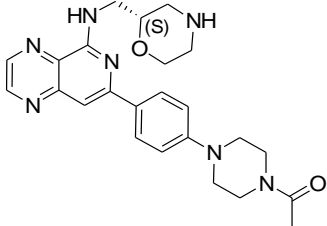
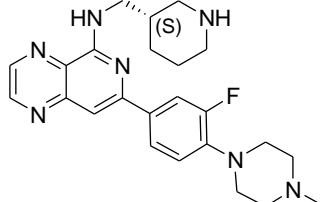
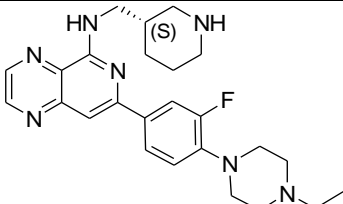
124		405
125		419
126		421
127		405
128		418
129		423
130		432

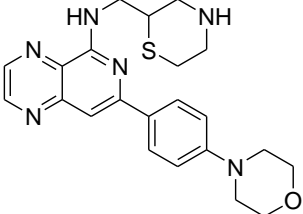
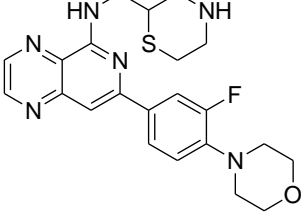
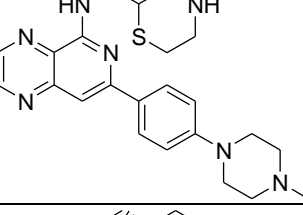
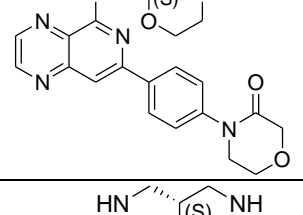
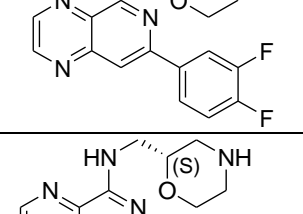
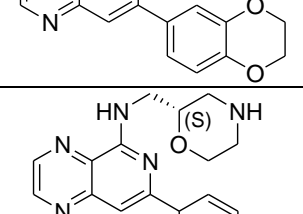
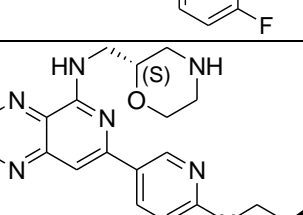
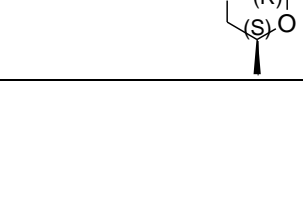
131		391
132		409
133		404
134		442 444
135		443
136		370
137		369
138		388
139		386

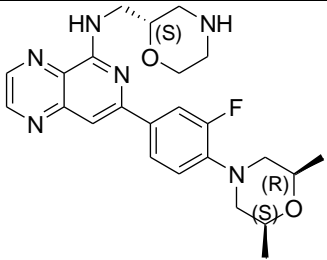
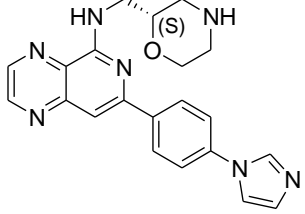
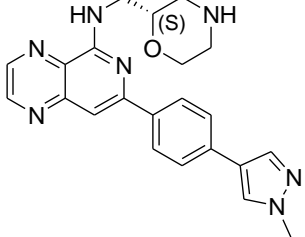
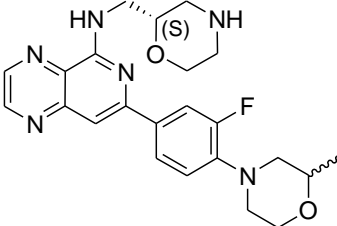
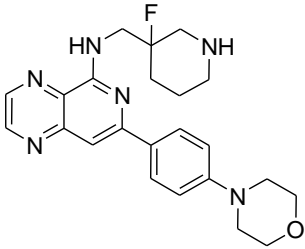
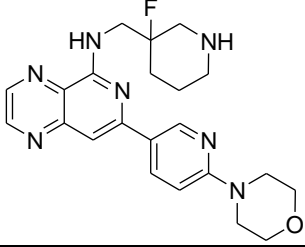
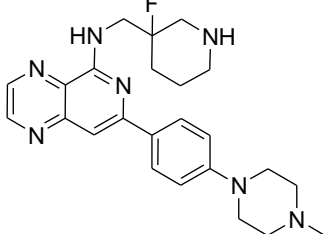
140		367
141		383
142		381
143		351
144		420
208		421
209		340
210		326
211		400

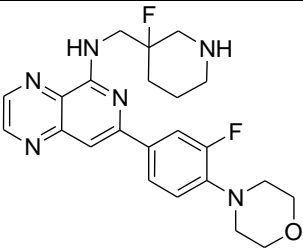
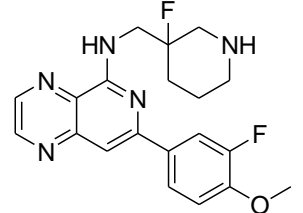
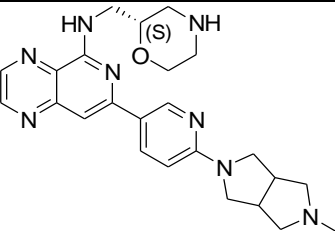
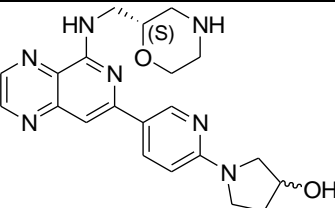
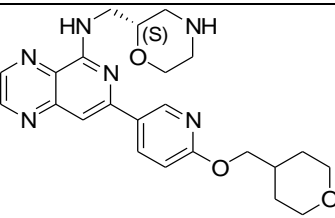
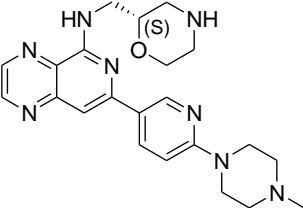
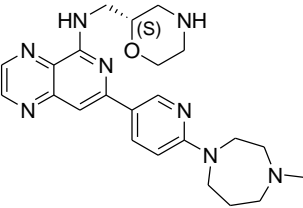
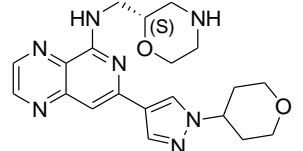
212		379
213		432
214		423
215		434
216		450
217		478
218		421
219		439

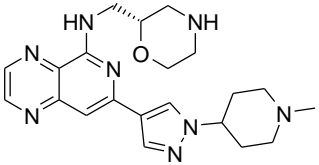
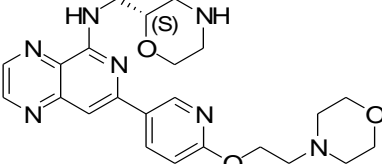
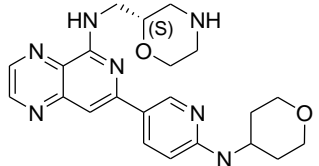
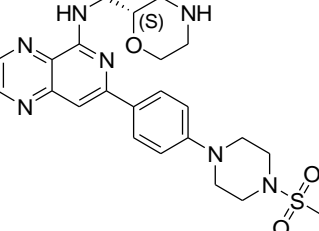
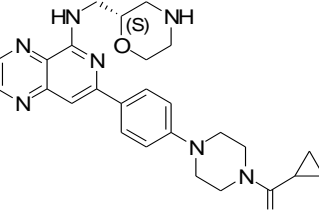
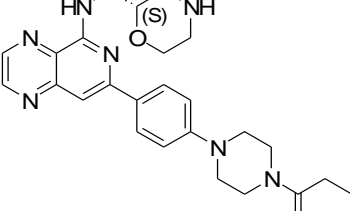
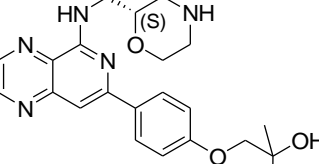
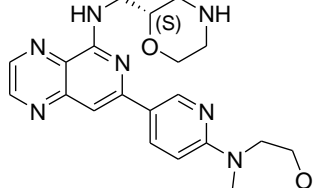
220		421
221		435
222		439
223		455
224		407
225		455
226		427
227		429

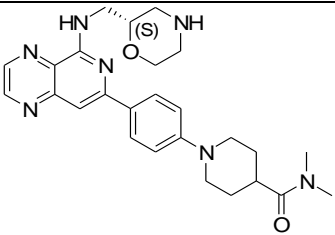
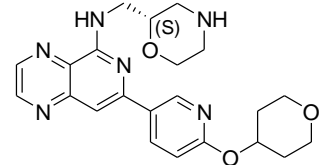
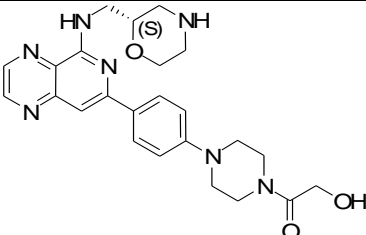
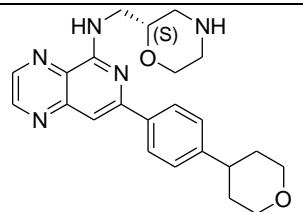
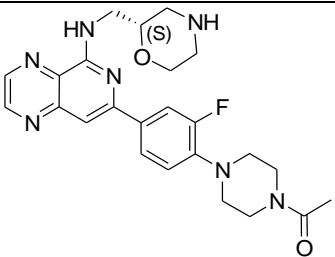
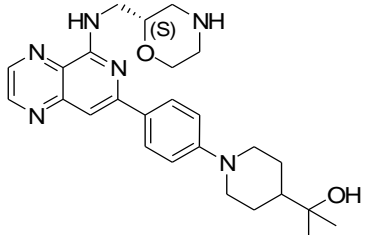
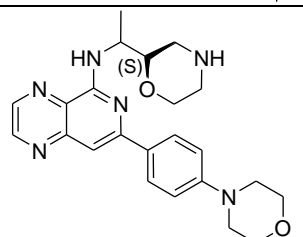
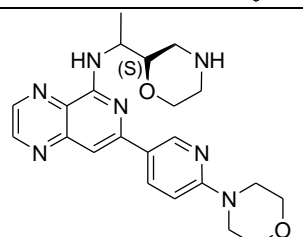
228		429
229		441
230		394
231		409
234		376
235		375
236		448
237		436
238		450

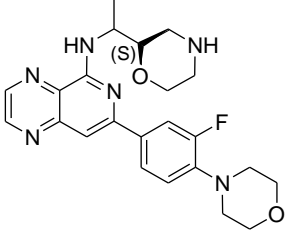
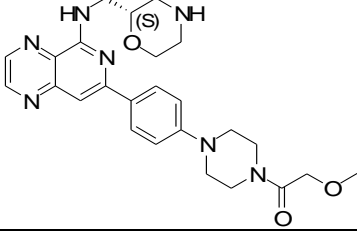
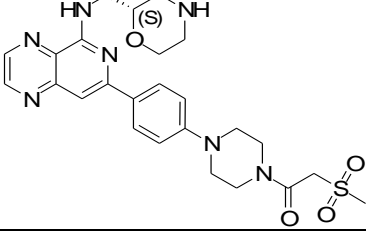
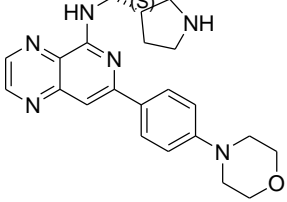
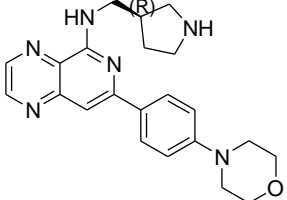
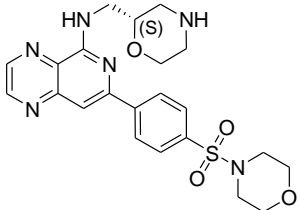
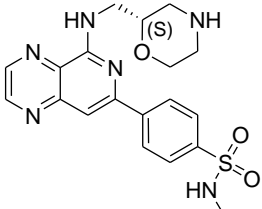
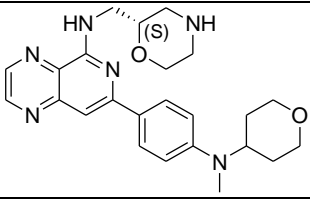
239		423
240		441
241		436
242		421
243		358
244		380
245		340
246		436

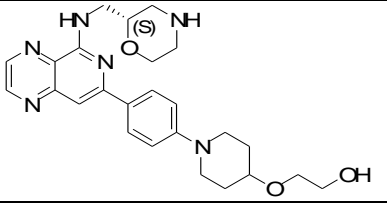
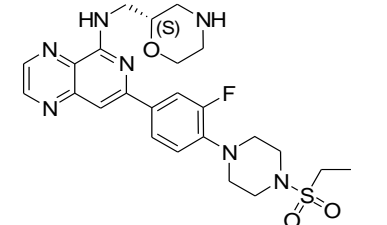
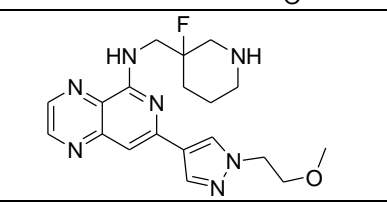
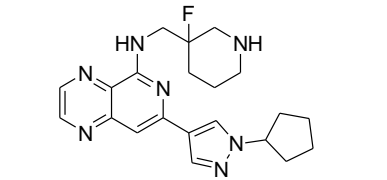
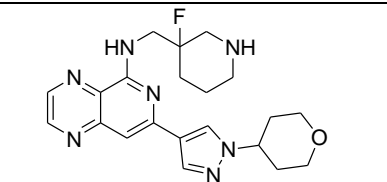
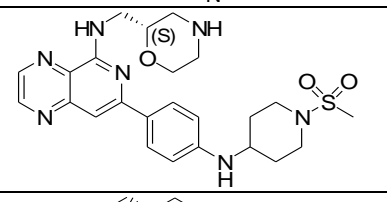
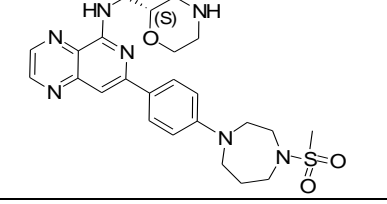
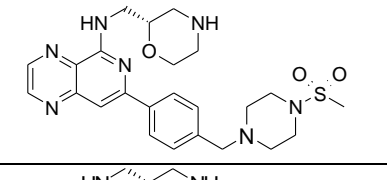
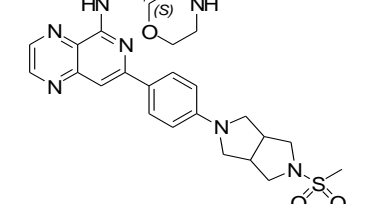
247		453
248		388
249		402
250		439
251		423
252		424
253		436

254		441
255		386
256		447
257		408
258		437
259		421
260		435
261		395

262		409
263		452
264		436
265		484
266		474
267		462
268		410
269		422

270		476
271		423
272		464
273		406
274		466
275		463
276		421
277		422

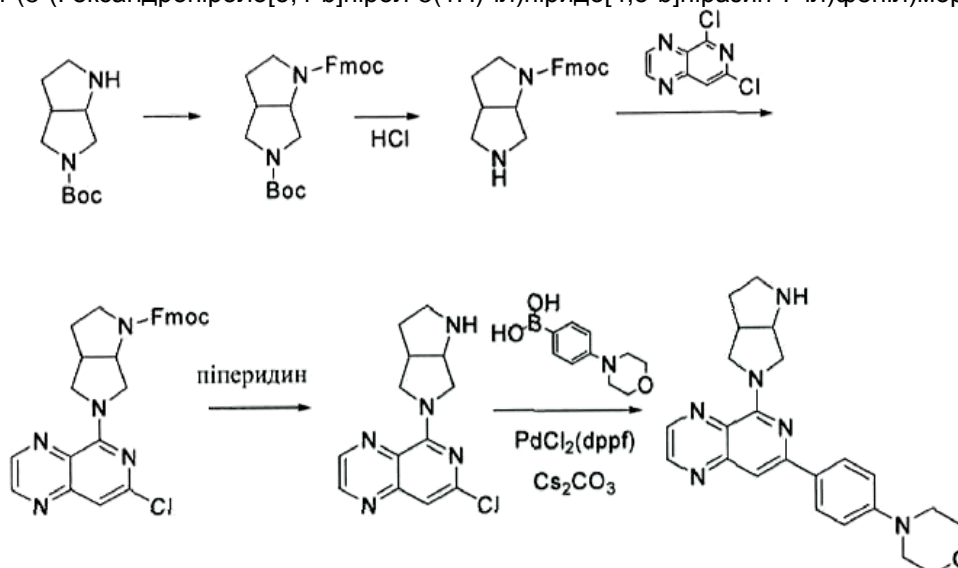
278		439
279		478
280		526
281		391
282		391
283		471
284		415
285		435

286		465
287		516
288		386
289		396
290		412
500		498
502		498
503		498
513		510

515		501
516		515

Сполука 145

4-(4-(5-(Гексагідропіроло[3,4-b]пірол-5(1H)-іл)піридо[4,3-b]піразин-7-іл)феніл)морфолін



- 5 (A) 1-(9H-Флуорен-9-іл)метил-5-трет-бутил-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1,5-дикарбоксилат
Розчин трет-бутил-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-5(1H)-карбоксилату (424 мг, 2 ммоль), N-(9-флуоренілметоксикарбонілокси)сукциніміду (600 мг, 1,8 ммоль) та DIPEA (310 мг, 2,4 ммоль) в діоксані (20 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім концентрували *in vacuo*. Залишок обробляли EtOAc/H₂O, розділяли та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 355 (M-boc+H)⁺.

10 (B) (9H-Флуорен-9-іл)метил-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-карбоксилат хлористоводневої кислоти

15 1-(9H-Флуорен-9-іл)метил-5-трет-бутил-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1,5-дикарбоксилат (810 мг, 1,86 ммоль) обробляли HCl в MeOH (5 мл) протягом 2 годин, а потім концентрували *in vacuo* з одержанням названої сполуки.

(C) (9H-Флуорен-9-іл)метил-5-(7-хлорпіридо[4,3-b]піразин-5-іл)гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-карбоксилат

20 Суміш (9H-флуорен-9-іл)метил-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-карбоксилату (100 мг, 0,5 ммоль) та 5,7-дихлорпіридо[4,3-b]піразину (600 мг, 1,8 ммоль) в діоксані збовтували при 0°C протягом 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш концентрували та залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 498 (M+H)⁺.

25 (D) 7-Хлор-5-(гексагідропіроло[3,4-b]пірол-5(1H)-іл)піридо[4,3-b]піразин

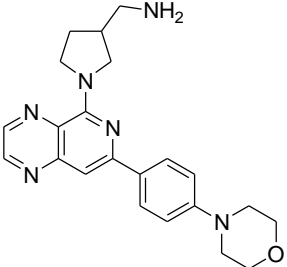
Розчин (9H-флуорен-9-іл)метил-5-(7-хлорпіридо[4,3-b]піразин-5-іл)гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-карбоксилату (140 мг) та піперидину (2 мл) в CH₂Cl₂ (8 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Леткі компоненти видаляли за умов зниженого тиску. Залишок обробляли EtOAc/H₂O, розділяли та водний розчин екстрагували за допомогою EtOAc.

Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 276 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(Е) 4-(4-(5-(Гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-5(1H)-іл)піридо[4,3-*b*]піразин-7-іл)феніл)морфолін

- 5 Суміш 7-хлор-5-(гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-5(1H)-іл)піридо[4,3-*b*]піразину (47 мг, 0,17 ммоль), 4-морфолінофенілборонової кислоти (105 мг, 0,51 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10 мг), Cs_2CO_3 (130 мг, 0,51 ммоль) в діоксані (5 мл) закривали в реакційній пробірці для мікрохвильового реактора, збовтували при 180°C протягом 60 хвилин в мікрохвильовому реакторі, охолоджували до температури оточуючого середовища, концентрували за умов зниженого тиску та залишок
- 10 очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 403 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

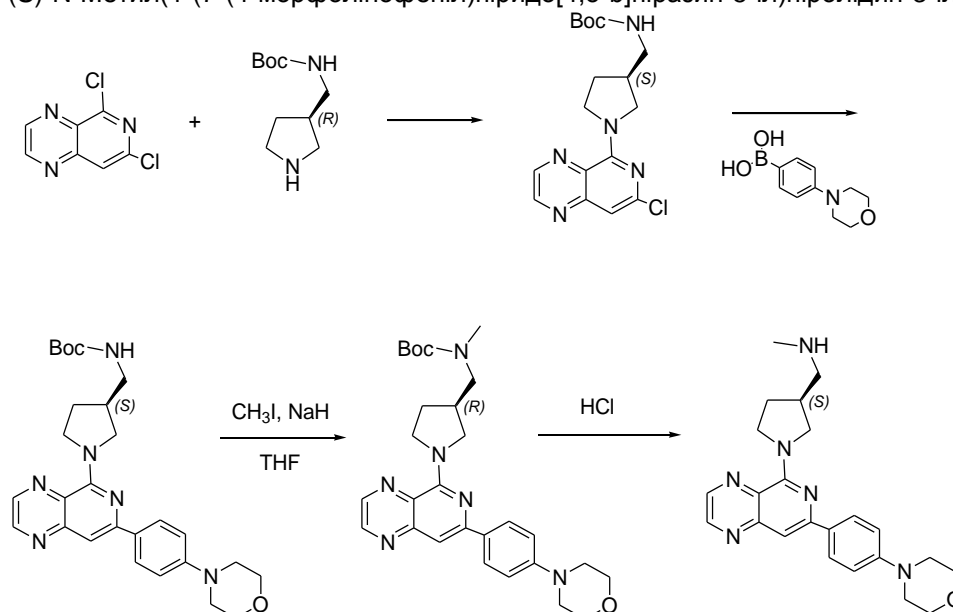
Наступну сполуку одержували згідно з процедурами для сполуки 145 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
146		391

15

Сполука 147

(S)-N-Метил(1-(7-(4-морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метанамін



(A) (S)-Трет-бутил-(1-(7-хлорпіридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метилкарбамат

- 20 Названу сполуку одержували згідно з процедурою для сполуки 1 (A) з використанням (R)-трет-бутил-піролідин-3-ілметилкарбамату. MS (маса/заряд): 364 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(B) (S)-Трет-бутил-(1-(7-(4-морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метилкарбамат

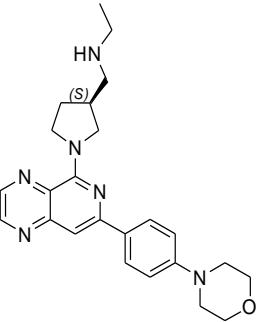
- 25 Названу сполуку одержували згідно з процедурою для сполуки 1 (B) з використанням (S)-трет-бутил-(1-(7-хлорпіридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метилкарбамату. MS (маса/заряд): 491 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(C) (R)-Трет-бутил-метил((1-(7-(4-морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метил)карбамат

Під N_2 до розчину (S)-трет-бутил-(1-(7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метилкарбамату (150 мг, 0,31 ммоль) в безводному THF (10 мл) повільно додавали гідрід натрію (49 мг, 1,22 ммоль) при 0°C. Суміш нагрівали та збовтували при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Реакційну суміш потім охолоджували до 0°C та повільно додавали CH_3I (174 мг, 1,22 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш збовтували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували до температури оточуючого середовища, гасили H_2O та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти сушили та концентрували з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 505 (M+H)⁺.

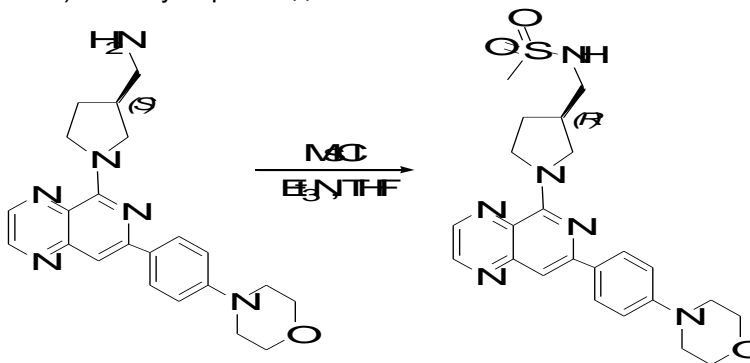
(D) (S)-N-Метил(1-(7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метанамін Названі сполуки одержували згідно з процедурою для сполуки 1 (C) з використанням (R)-трет-бутил-метил((1-(7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метил)карбамату. MS (маса/заряд): 405 (M+H)⁺.

Наступну сполуку 148 одержували згідно з процедурами для сполуки 147 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
148		419

Сполука 149

(R)-N-((1-(7-(4-Морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метил)метансульфонамід

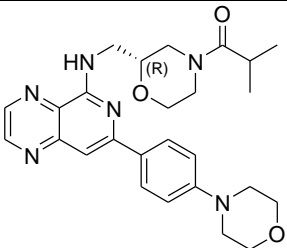
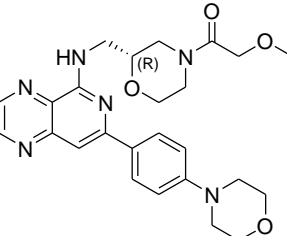
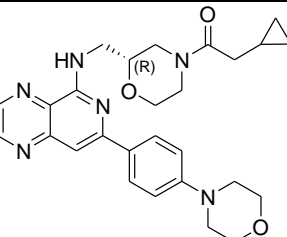
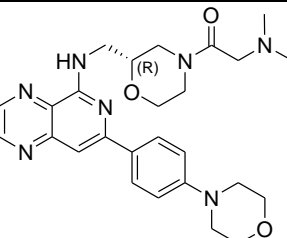
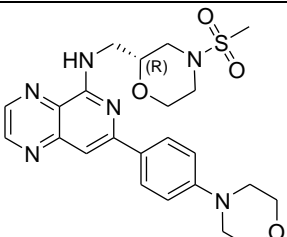
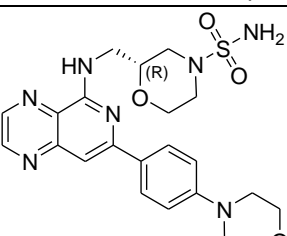
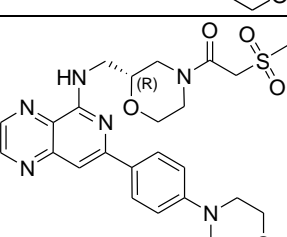


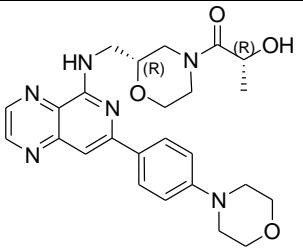
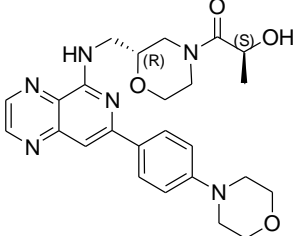
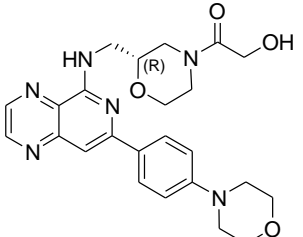
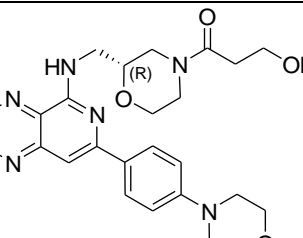
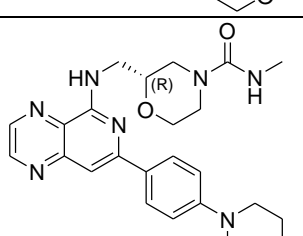
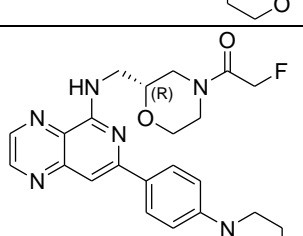
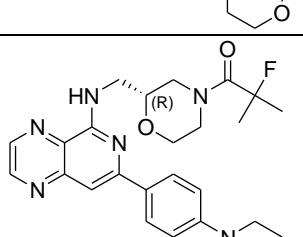
((R)-N-((1-(7-(4-Морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метил)метансульфонамід

Під N_2 до розчину (S)-1-(7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метанаміну (сполуки 77, 51 мг, 0,13 ммоль) та Et_3N (0,04 мл, 0,26 ммоль) в безводному THF (3 мл) додавали MsCl (30 мг, 0,26 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш збовтували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 години, потім гасили H_2O та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували за умов зниженого тиску. Залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 469 (M+H)⁺.

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 149 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
322		475
323		485
324		474
325		508
326		449
327		463

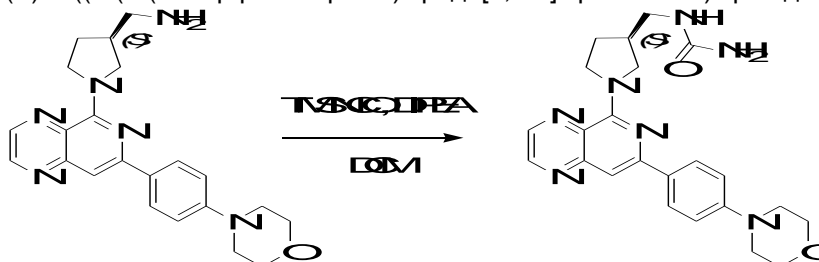
328		477
329		479
330		489
331		492
332		485
333		486
334		527

335		479
336		479
337		465
338		479
339		464
340		467
341		495

342		499
343		517
344		511
345		539
346		499
465		561
510		541

Сполука 150

(S)-1-((1-(7-(4-Морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метил)сечовина

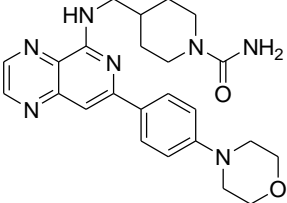
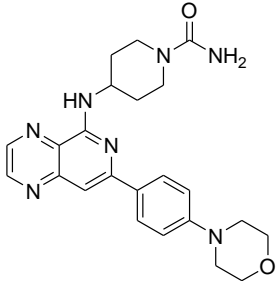
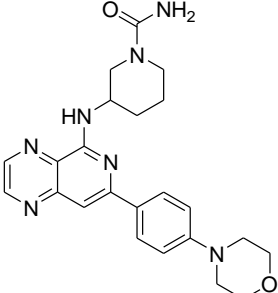
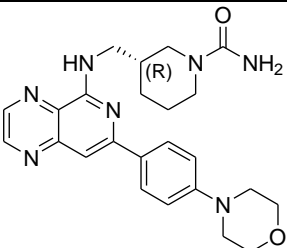
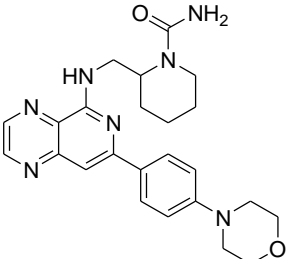
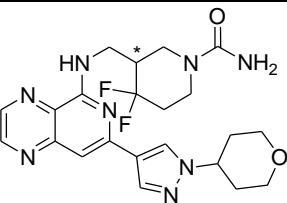
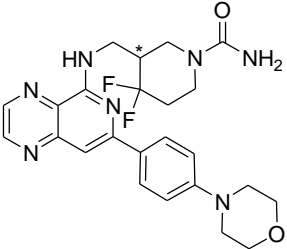


- 5 Розчин (S)-1-(7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метанаміну (сполуки 77, 0,16 ммоль), DIPEA (207 мг, 1,6 ммоль) та TMSNCO (184 мг, 1,6 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (5 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом 70 годин. Реакційну суміш виливали в насичений водний NaHCO_3 та екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Об'єднані екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували за умов зниженого тиску.
- 10 Залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 434 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 150 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

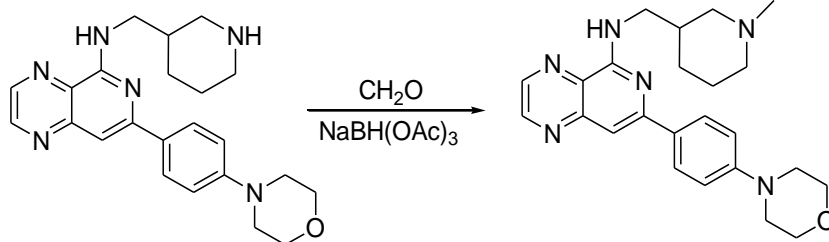
15

Сполука	Структура	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
151		434
347		450
348		468
349		448

350		448
351		434
352		434
353		448
354		448
355		473
356		484

Сполука 152

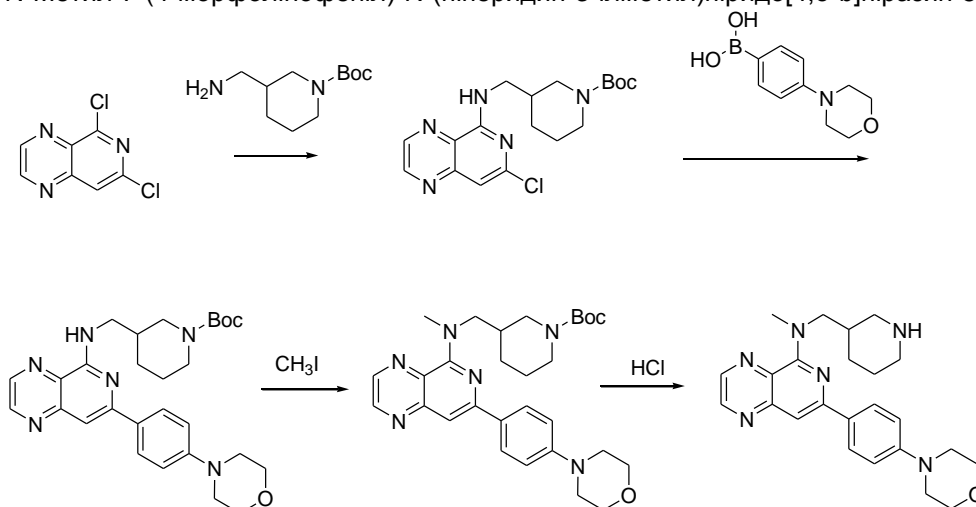
N-((1-Метилпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Розчин 7-(4-морфолінофеніл)-N-(піперидин-3-ілметил)піrido[4,3-b]піразин-5-аміну (сполуки 3, 40 мг, 0,1 ммоль) та формальдегіду (60 мг, 2,0 ммоль), NaBH(OAc)₃ (25 мг, 0,15 ммоль) в THF (20 мл) збовтували при температурі оточуючого середовища протягом ночі, потім концентрували за умов зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 419 (M+H)⁺.

Сполука 153

N-Метил-7-(4-морфолінофеніл)-N-(піперидин-3-ілметил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



(A) Трет-бутил-3-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат
Названу сполуку одержували згідно з процедурою для сполуки 1 (A) з використанням трет-бутил-3-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату. MS (маса/заряд): 378 (M+H)⁺.

(B) Трет-бутил-3-((7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат

Названу сполуку одержували згідно з процедурою для сполуки 1 (B). MS (маса/заряд): 505 (M+H)⁺.

(C) Трет-бутил-3-((метил(7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-((7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,2 ммоль) в THF (20 мл) додавали NaNH (30 мг, 0,6 ммоль). Суміш збовтували протягом 2~3 годин при 0°C, а потім по краплинах додавали йодметан (142 мг, 1 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі, гасили водою та концентрували за умов зниженого тиску. Залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки.

(D) N-Метил-7-(4-морфолінофеніл)-N-(піперидин-3-ілметил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін

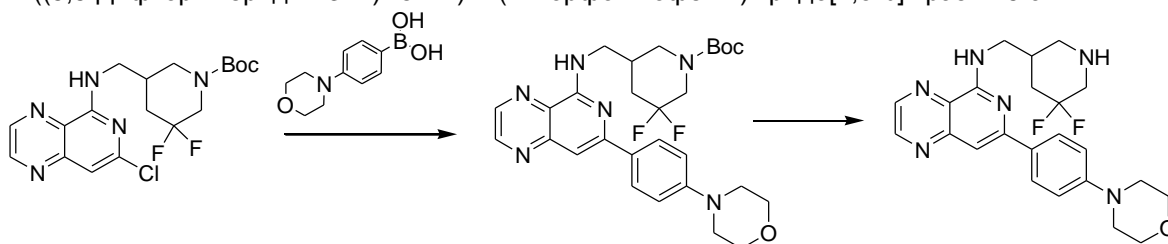
Названі сполуки одержували згідно з процедурою для сполуки 1 (C) з використанням трет-бутил-3-((метил(7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилату. MS (маса/заряд): 419 (M+H)⁺.

Наступну сполуку 154 одержували згідно з процедурами для сполуки 153 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
154		433

Сполука 155

N-((5,5-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



5

(А) Трет-бутил-3,3-дифтор-5-((7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-5-((7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-3,3-дифторпіперидин-1-карбоксилату (206 мг, 0,5 ммоль), 4-морфолінофенілборонової кислоти (207 мг, 1,0 ммоль), три(циклогексил)фосфіну (56 мг, 0,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91 мг, 0,1 ммоль) та Cs₂CO₃ (325 мг, 2,0 ммоль) в диметоксітані/H₂O закривали в реакційній пробірці для мікрохвильового реактора та збовтували при 160°C протягом 80 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували за умов зниженого тиску та залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 541 (M+H)⁺.

15

(В) N-((5,5-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін

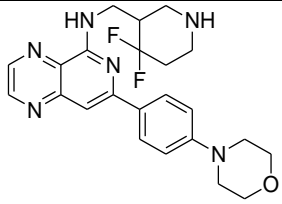
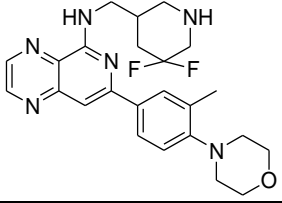
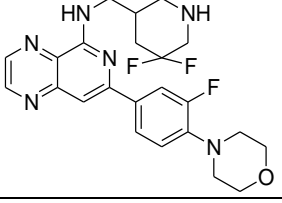
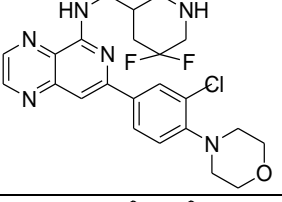
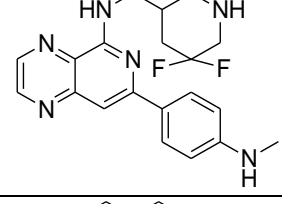
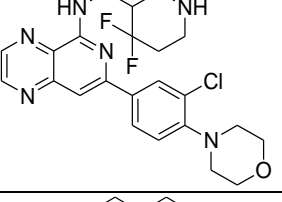
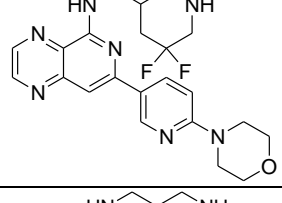
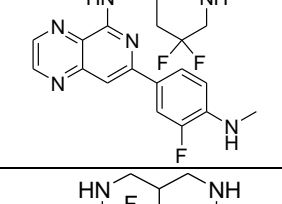
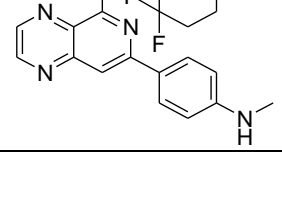
Трет-бутил-3,3-дифтор-5-((7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат зі стадії А (227 мг, 0,42 ммоль) обробляли розчином HCl (в EtOAc, 5 н.) при кімнатній температурі до завершення реакції. Леткі компоненти видаляли за умов зниженого тиску, розчиняли у дихлорметані (5 мл) та нейтралізували гідроксидом амонію. Дихлорметанову фазу концентрували з одержанням N-((5,5-дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-аміну. MS (маса/заряд): 441 (M+H)⁺.

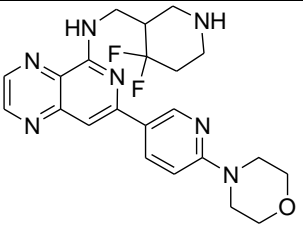
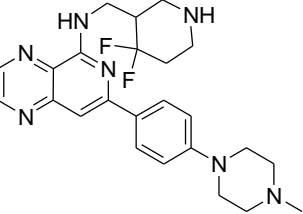
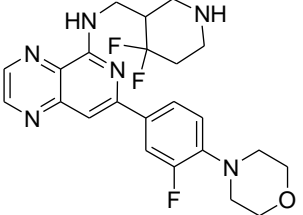
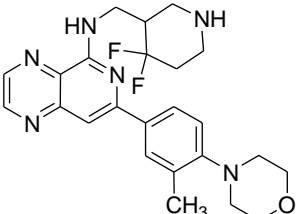
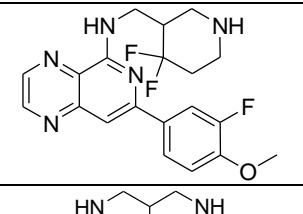
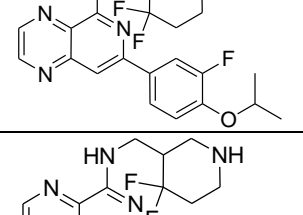
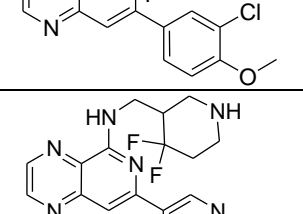
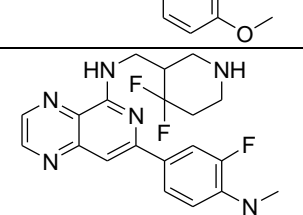
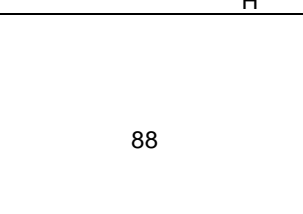
20

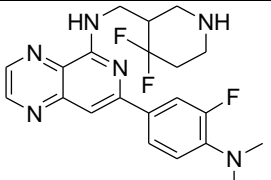
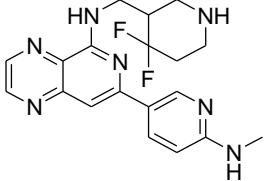
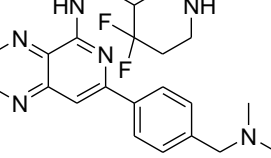
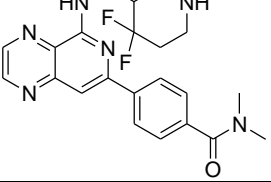
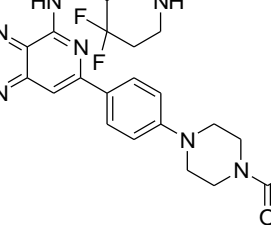
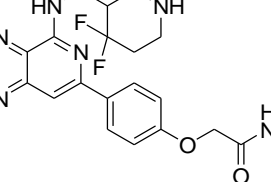
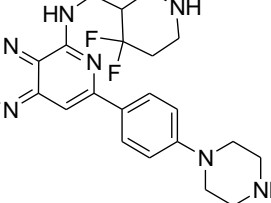
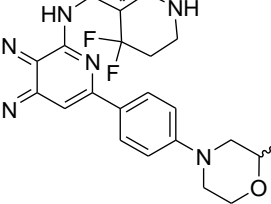
Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 155 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

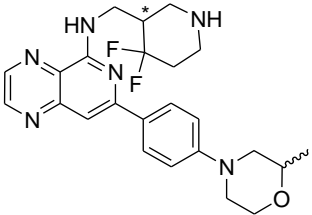
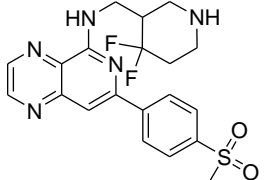
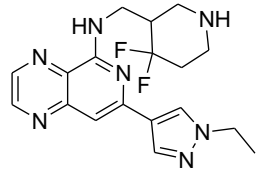
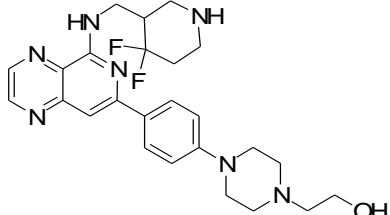
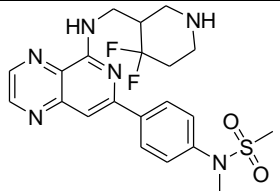
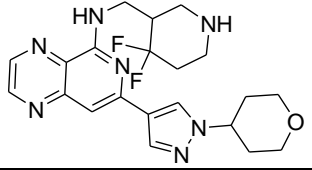
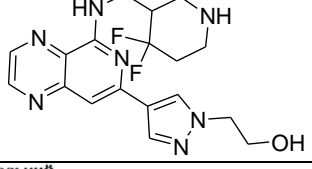
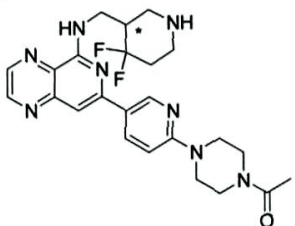
25

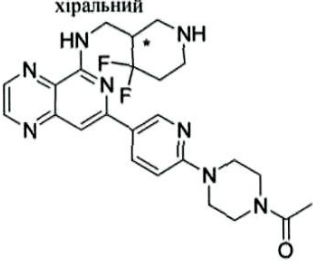
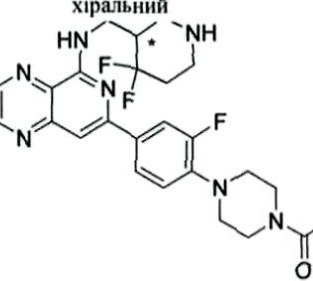
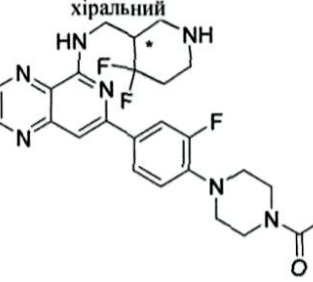
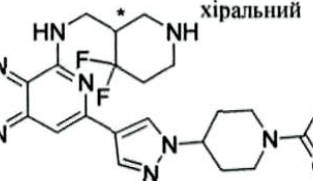
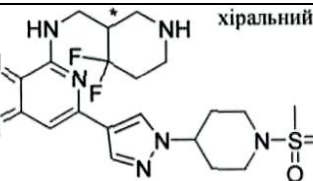
Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
156		423
157		421

200		441
201		455
202		459
203		475
204		385
205		475
206		442
207		403
291		385

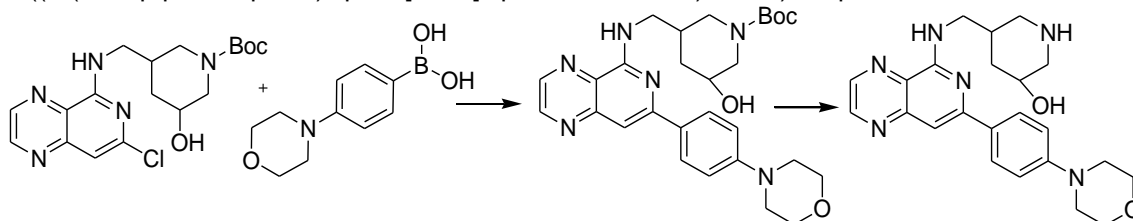
292		442
293		454
294		459
295		455
296		404
297		432
298		420 422
299		387
300		403

301		417
302		386
303		413
304		427
305		482
306		443
307		440
308		455

309		455
310		434
311		374
312		484
313		463
314		430
315		390
316	хіральний 	483

317		483
318		500
319		500
320		471
321		507

Сполука 158

5-((7-(4-Морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-3-ол

5 (А) Трет-бутил-3-гідрокси-5-((7-(4-морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат

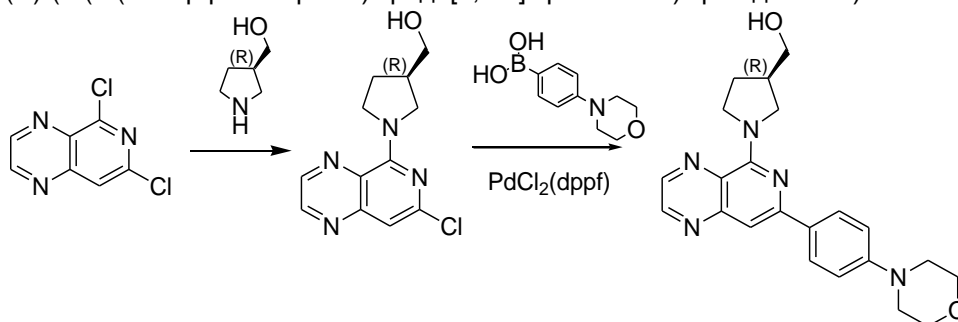
Названу сполуку одержували згідно з процедурами для сполуки 1 (В) з використанням трет-бутил-3-((7-хлорпіридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)-5-гідроксипіперидин-1-карбоксилату та 4-морфолінофенілборонової кислоти. MS (маса/заряд): 521 (M+H)⁺.

10 (В) 5-((7-(4-Морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-3-ол

Названу сполуку одержували згідно з процедурами для сполуки 155 (В) з використанням трет-бутил-3-гідрокси-5-((7-(4-морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилату. MS (маса/заряд): 421 (M+H)⁺.

Сполука 159

(R)-(1-(7-(4-Морфолінофеніл)піридо[4,3-b]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метанол



(A) (R)-(1-(7-Хлорпіридо[4,3-b]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метанол

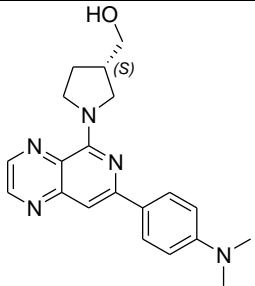
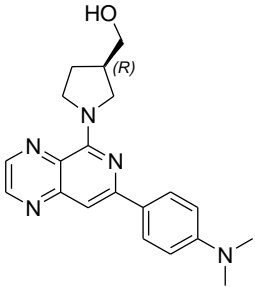
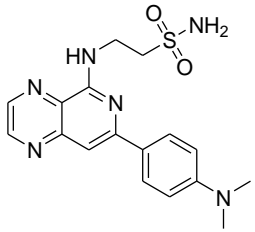
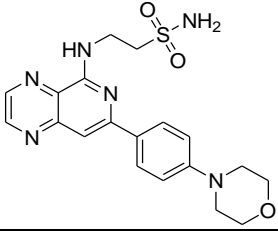
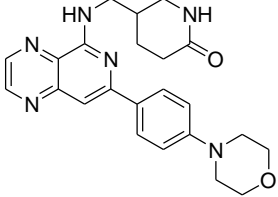
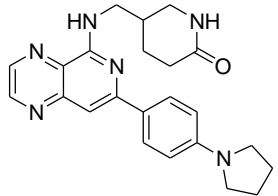
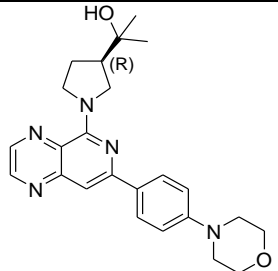
5 Названу сполуку одержували згідно з процедурою для сполуки 1 (A) з використанням (R)-піролідин-3-ілметанолу та 5,7-дихлорпіридо[4,3-b]піразину. MS (маса/заряд): 265 (M+H)⁺.

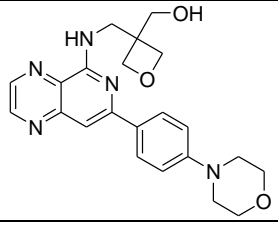
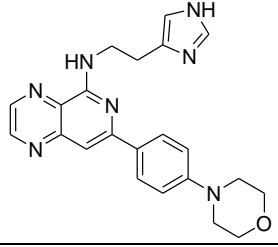
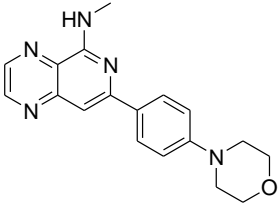
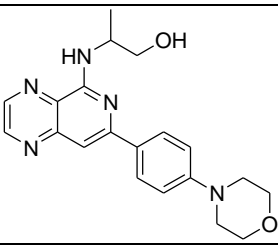
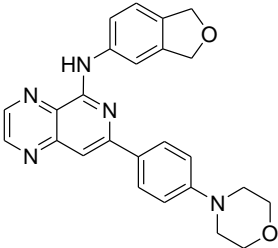
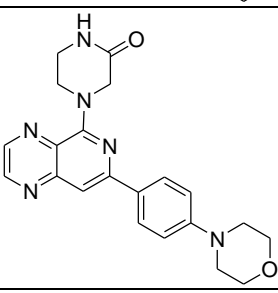
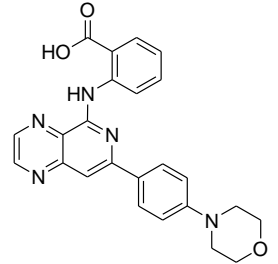
(B) (R)-(1-(7-(4-Морфолінофеніл)піридо[4,3-b]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метанол

Названу сполуку одержували згідно з процедурою для сполуки 145 (E) з використанням (R)-(1-(7-хлорпіридо[4,3-b]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)метанолу. MS (маса/заряд): 392 (M+H)⁺.

10 Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 159 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

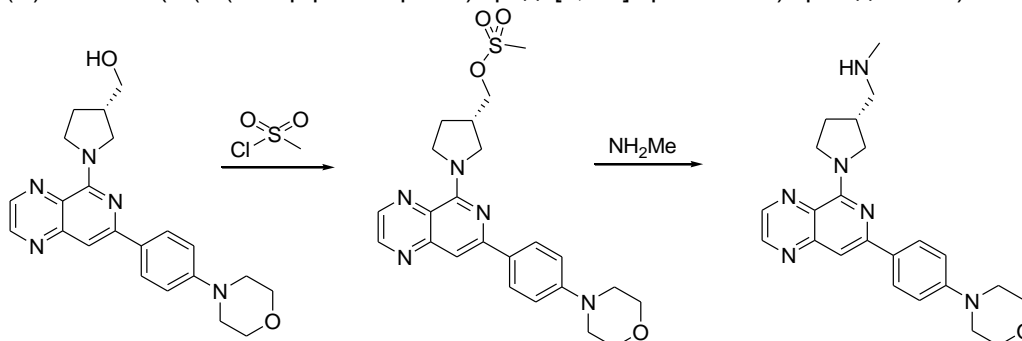
Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
160		366
161		366
162		388
163		392

164		350
165		350
166		373
167		415
168		419
169		403
170		420

171		408
172		402
357		322
358		366
359		426
360		391
361		428

362		469
363		433
364		399

Сполука 173

(R)-N-Метил(1-(7-(4-морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метанамін

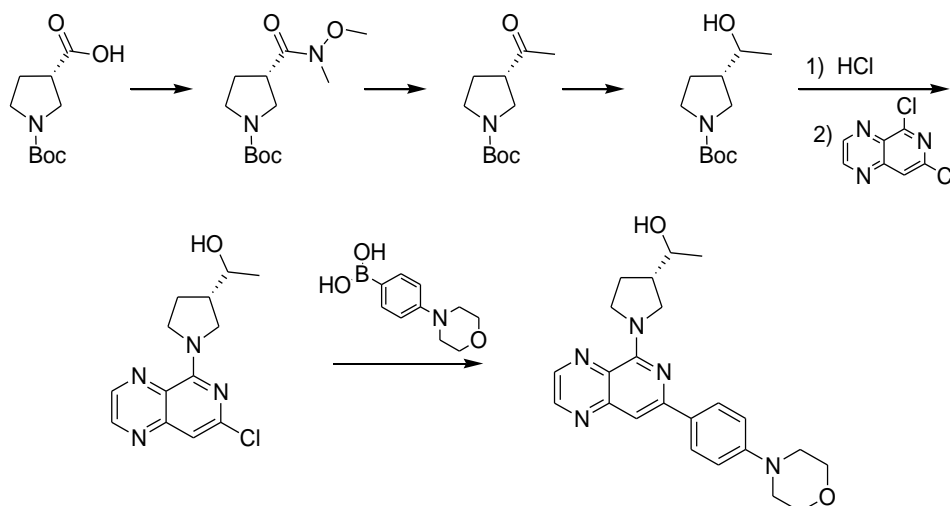
5 (A) (S)-(1-(7-(4-Морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метилметансульфонат

До розчину (S)-(1-(7-(4-морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метанолу (сполуки 163, 500 мг, 1,27 ммоль) в THF (15 мл) додавали MsCl (200 мг, 1,6 ммоль) та TEA (370 мг, 3,7 ммоль). Суміш збовтували протягом 4 годин при кімнатній температурі та концентрували in vacuo. Залишок промивали H₂O та EtOAc з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 470 (M+H)⁺.

10 (B) (R)-N-Метил(1-(7-(4-морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метанамін
Суміш (S)-(1-(7-(4-морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)метилметансульфонату (100 мг, 0,21 ммоль) та розчину MeNH₂ (33 % у воді, 5 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, концентрували та очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 405 (M+H)⁺.

Сполука 174

(S)-1-(1-(7-(4-Морфолінофеніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іл)піролідін-3-іл)етанол



(A) (S)-Трет-бутил-3-(метокси(метил)карбамоїл)піролідин-1-карбоксилат

До розчину (S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-карбонової кислоти (430 мг, 2,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) додавали CDI (356 мг, 2,2 ммоль). Суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, потім послідовно додавали N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлорид (234 мг, 2,4 ммоль) та DIPEA (258 мг, 2,6 ммоль) при 0°C. Суміш збовтували при 0°C протягом 0,5 години, потім нагрівали та збовтували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Суміш промивали HCl (1 н.), насиченим водним NaHCO_3 та водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували за умов зниженого тиску з одержанням названої сполуки для наступної стадії.

(B) (S)-Трет-бутил-3-ацетилпіролідин-1-карбоксилат

До розчину (S)-трет-бутил-3-(метокси(метил)карбамоїл)піролідин-1-карбоксилату в THF (18 мл) додавали метилмагнію бромід (в етері, 3 M, 2,7 мл) при 0°C. Суміш збовтували при 0°C протягом 2 годин, потім гасили насиченим водним NH_4Cl та екстрагували за допомогою Et_2O . Об'єднані екстракти промивали насиченим водним NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням названої сполуки для наступної стадії.

(C) (S)-Трет-бутил-3-(1-гідроксиетил)піролідин-1-карбоксилат

До розчину (S)-трет-бутил-3-ацетилпіролідин-1-карбоксилату в метанолі (10 мл) додавали боргідрид натрію (114 мг, 3,0 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш збовтували при температурі оточуючого середовища протягом 2 годин, потім гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням названої сполуки для наступної стадії.

(D) (S)-1-(1-(7-Хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)етанол

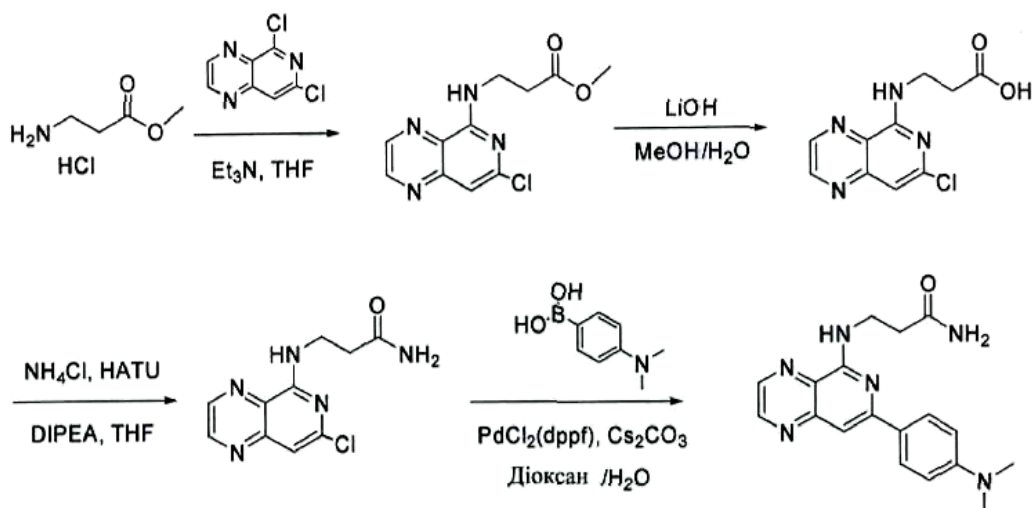
(S)-Трет-бутил-3-(1-гідроксиетил)піролідин-1-карбоксилат обробляли розчином HCl (в EtOAc, 5 мл) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі компоненти видаляли за умов зниженого тиску та залишок розчиняли в безводному THF (10 мл). До отриманого розчину THF додавали DIPEA (570 мг, 4,4 ммоль) та 5,7-дихлорпіrido[4,3-b]піразин (400 мг, 2,0 ммоль) та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі компоненти видаляли за умов зниженого тиску та залишок розчиняли в етилацетаті, промивали сольовим розчином та сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 279 (M+H)⁺.

(E) (S)-1-(1-(7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)етанол

Названу сполуку одержували згідно з процедурою для сполуки 1 (B) з використанням (S)-1-(1-(7-хлорпіrido[4,3-b]піразин-5-іл)піролідин-3-іл)етанолу та 4-морфолінофенілборонової кислоти. MS (маса/заряд): 406 (M+H)⁺.

Сполука 175

3-(7-(4-(Диметиламіно)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)пропанамід



(A) Метил-3-(7-хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)пропаноат

Розчин метил-3-амінопропаноату гідрохлориду (4,88 ммоль), Et₃N (6,50 ммоль) та 5,7-дихлорпіrido[4,3-*b*]піразину (3,25 ммоль) в THF (10 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі компоненти видаляли за умов зниженого тиску, залишок обробляли водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 267 (M+H)⁺.

(B) 3-(7-Хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)пропанова кислота

Розчин метил-3-(7-хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)пропаноату (545 мг, 2,04 ммоль) та LiOH·H₂O (172 мг, 4,09 ммоль) в MeOH/H₂O (об. 20:1, 40 мл/2 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Леткі компоненти видаляли за умов зниженого тиску та залишок підкислювали розчином HCl (1 н.) до pH=2~3. Осад збирали фільтрацією та сушили з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 253 (M+H)⁺.

(C) 3-(7-Хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)пропанамід

Розчин 3-(7-хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)пропанової кислоти (2,22 ммоль), HATU (2,66 ммоль), DIPEA (6,65 ммоль) та NH₄Cl (4,43 ммоль) в THF (10 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі компоненти видаляли за умов зниженого тиску та залишок обробляли водою. Осад збирали фільтрацією та сушили з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 252 (M+H)⁺.

(D) 3-(7-(4-(Диметиламіно)феніл)піrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)пропанамід

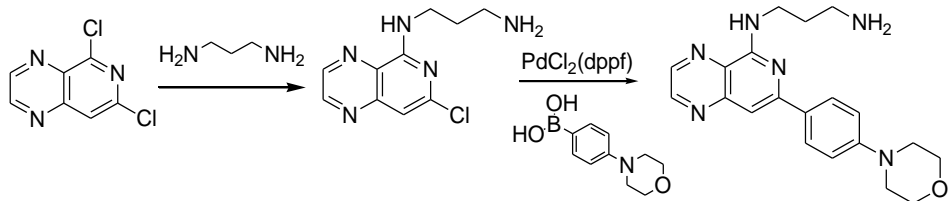
Названу сполуку одержували згідно з процедурою для сполуки 1 (B) з використанням одержаних раніше 3-(7-хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)пропанаміду та 4-(диметиламіно)фенілборонової кислоти. MS (маса/заряд): 337 (M+H)⁺.

Наступні сполуки 176-178 одержували згідно з процедурами для сполуки 175 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
176		342
177		363

178		389
179		405
365		380
366		406
367		406

Сполука 180

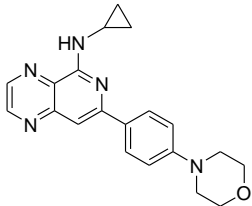
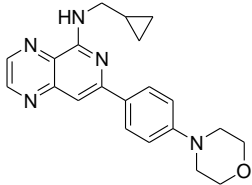
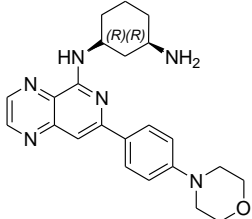
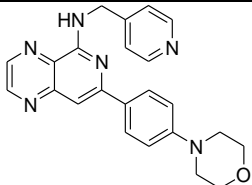
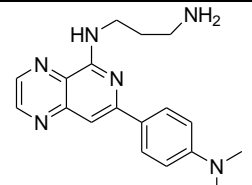
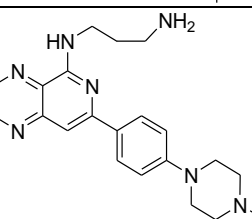
N-(3-Амінопропіл)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-*b*]піразин-5-амін

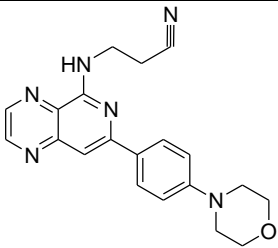
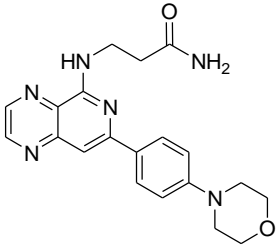
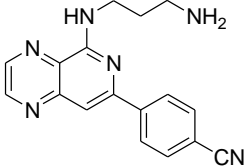
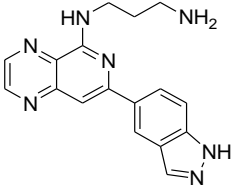
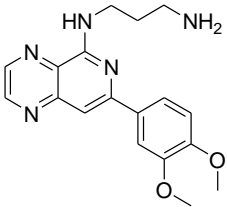
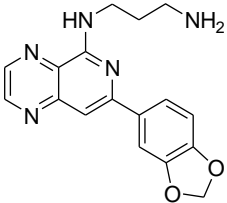
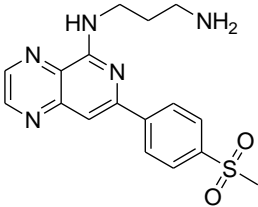
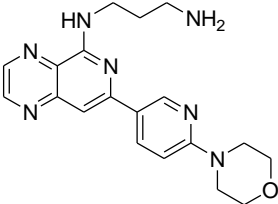
Розчин пропан-1,3-діаміну (890 мг, 12 ммоль) та 5,7-дихлорпіrido[4,3-*b*]піразину (600 мг, 3 ммоль) в метанолі (10 мл) збовтували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Леткі компоненти випарювали та залишок очищали хроматографією з одержанням названої сполуки. MS (маса/заряд): 238 (M+H)⁺.

5 (В) N-(3-Амінопропіл)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-*b*]піразин-5-амін

Названу сполуку одержували згідно з процедурою для сполуки 145 (Е) з використанням одержаного раніше N-(3-амінопропіл)-7-хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-аміну. MS (маса/заряд): 365 (M+H)⁺.

10 Наступні сполуки 181-199 одержували згідно з процедурами для сполуки 180 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

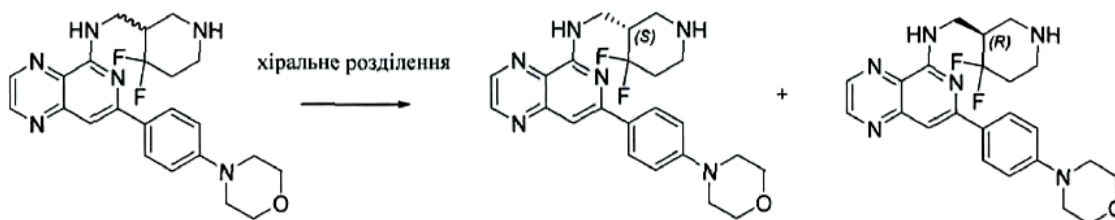
Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
181		348
182		362
183		405
184		399
185		323
186		378

187		361
188		379
189		305
190		320
191		340
192		324
193		358
194		366

195		350
196		379
197		372
198		439
199		473
509		457

Сполуки 232 та 233

(S)-N-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та
(R)-N-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



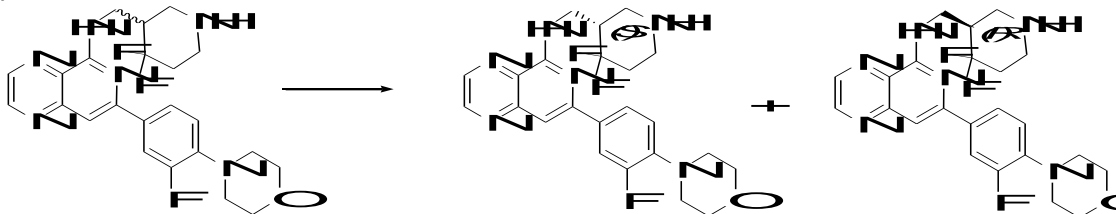
5

Рацемічну сполуку 200 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 232 та 233 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 20 × 250 мм; рухома фаза: CH₃CN/MeOH/DEA=9/1/0,01; об'ємна швидкість потоку = 10 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 232, R_f=9,62 хв.) складав 99 % її, MS (маса/заряд): 441 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 233, R_f=13,60 хв.) складав 95,5 % її, MS (маса/заряд): 441 (M+H)⁺.

10

Сполуки 368 та 369

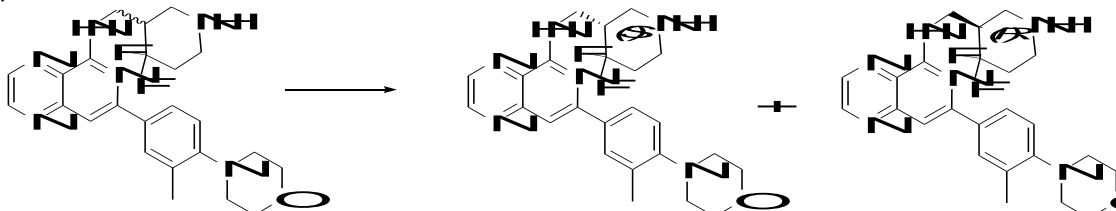
(S)-N-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(3-фтор-4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(3-фтор-4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 294 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 368 та 369 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: CH₃CN/MeOH/DEA=9/1/0,01; об'ємна швидкість потоку = 1,0 мл/хв.; детектор: UV 220 нм). Перший елюент (сполука 368, R_f=11,36 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 459 (M+H)⁺, і другий елюент (сполука 369, R_f=14,72 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 459 (M+H)⁺.

Сполуки 370 та 371

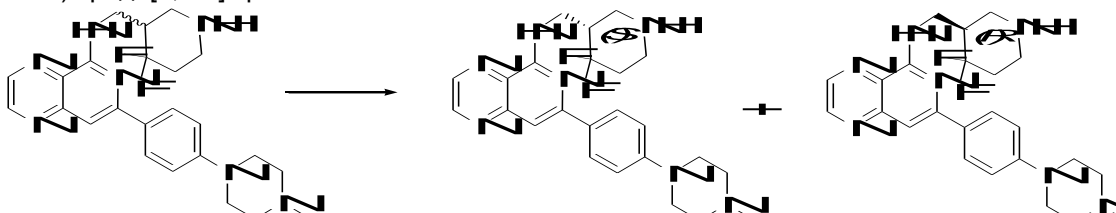
(S)-N-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(3-метил-4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(3-метил-4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 295 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 370 та 371 (умови HPLC: колонка: CHIRALCEL OJH 0,46 × 15 см; рухома фаза: EtOH/DEA=100/0,001; об'ємна швидкість потоку = 1,0 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 370, R_f=6,20 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 455 (M+H)⁺, і другий елюент (сполука 371, R_f=6,32 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 455 (M+H)⁺.

Сполуки 372 та 373

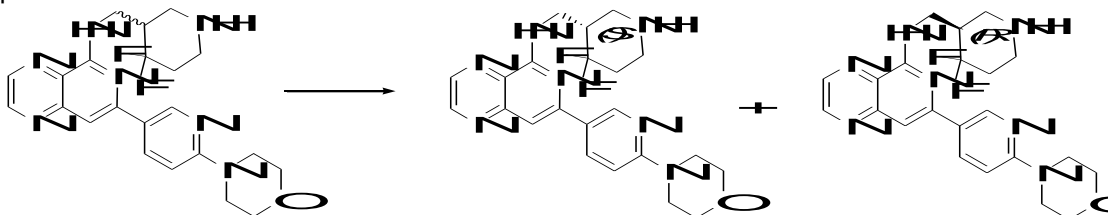
(S)-N-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 293 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 372 та 373 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: MeOH/EtOH/DEA=50/50/0,1; об'ємна швидкість потоку = 1,0 мл/хв.; детектор: UV 220 нм). Перший елюент (сполука 372, R_f=10,89 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 454 (M+H)⁺, і другий елюент (сполука 373, R_f=14,23 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 454 (M+H)⁺.

Сполуки 374 та 375

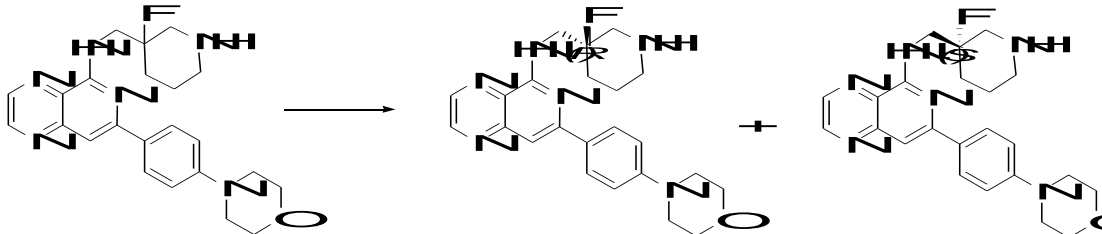
(S)-N-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(6-морфолінопіридин-3-іл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(6-морфолінопіридин-3-іл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 292 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 374 та 375 (умови HPLC: колонка: CHIRALCEL OJH 0,46 × 15 см; рухома фаза: EtOH/DEA=100/0,001; об'ємна швидкість потоку = 1 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 374, R_f=8,60 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 442 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 375, R_f=12,10 хв.) складав 97,37 % еє, MS (маса/заряд): 442 (M+H)⁺.

Сполуки 376 та 377

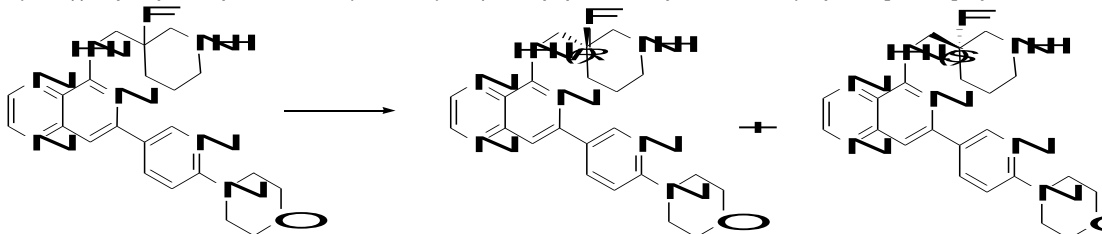
(S)-N-((3-Фторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((3-фторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 251 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 376 та 377 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: CH₃CN/EtOH/DEA=90/10/0,1; об'ємна швидкість потоку = 10,0 мл/хвилину; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 376, R_f=7,45 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 423 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 377, R_f=14,97 хв.) складав 96,07 % еє, MS (маса/заряд): 423 (M+H)⁺.

Сполуки 378 та 379

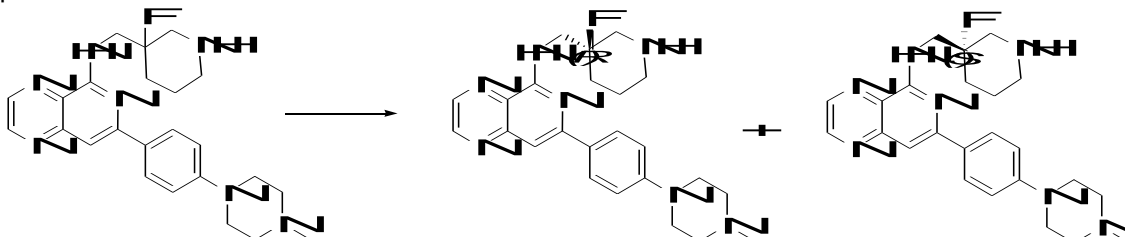
(S)-N-((3-Фторпіперидин-3-іл)метил)-7-(6-морфолінопіридин-3-іл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((3-фторпіперидин-3-іл)метил)-7-(6-морфолінопіридин-3-іл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 252 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 378 та 379 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: CH₃CN/EtOH/DEA=90/10/0,1; об'ємна швидкість потоку = 10,0 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 378, R_f=9,17 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 424 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 379, R_f=16,65 хв.) складав 92,59 % еє, MS (маса/заряд): 424 (M+H)⁺.

Сполуки 380 та 381

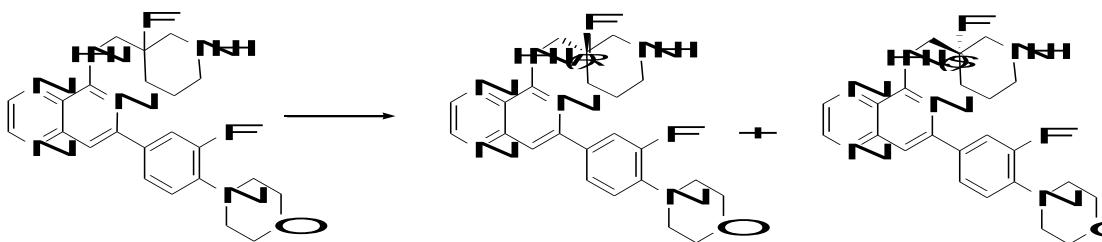
(S)-N-((3-Фторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((3-фторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 253 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 380 та 381 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: CH₃CN/EtOH/DEA=90/10/0,1; об'ємна швидкість потоку = 10,0 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 380, R_f=10,46 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 436 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 381, R_f=20,42 хв.) складав 94,93 % еє, MS (маса/заряд): 436 (M+H)⁺.

Сполуки 382 та 383

(S)-7-(3-Фтор-4-морфолінофеніл)-N-((3-фторпіперидин-3-іл)метил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-7-(3-фтор-4-морфолінофеніл)-N-((3-фторпіперидин-3-іл)метил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 254 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 382 та 383 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: CH₃CN/EtOH/DEA=90/10/0,1; об'ємна швидкість потоку = 10,0 мл/хв.; детектор: UV 254

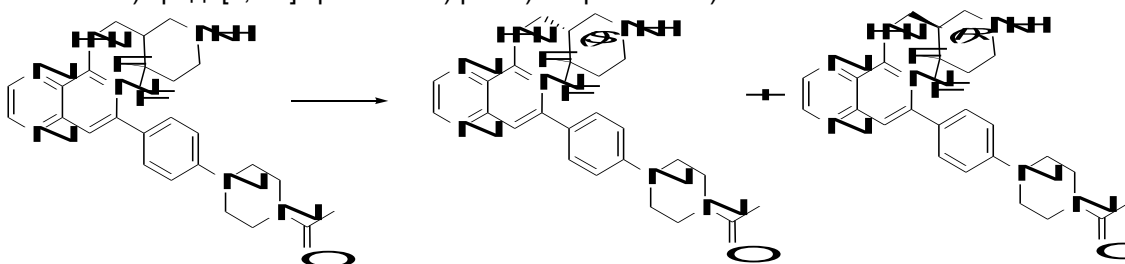
5

нм). Перший елюент (сполука 382, R_f=7,14 хв.) складав 98,75 % еє, MS (маса/заряд): 441 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 383, R_f=14,97 хв.) складав 96,07 % еє, MS (маса/заряд): 441 (M+H)⁺.

Сполуки 384 та 385

(S)-1-(4-(4-(5-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метиламіно)піридо[4,3-б]піразин-7-іл)феніл)піперазин-1-іл)етанон та (R)-1-(4-(4-(5-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метиламіно)піридо[4,3-б]піразин-7-іл)феніл)піперазин-1-іл)етанон

10



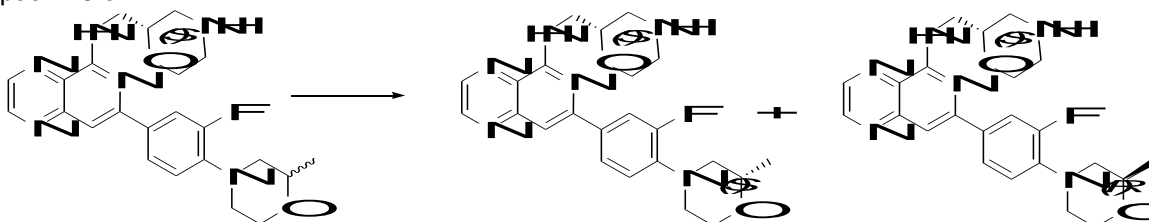
Рацемічну сполуку 305 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 384 та 385 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 25 см; рухома фаза: CAN/DEA=100/0,1; об'ємна швидкість потоку = 1,0 мл/хв.; детектор: UV 365 нм). Перший елюент (сполука 384, R_f=10,09 хв.) складав 98 % еє, MS (маса/заряд): 482 (M+H)⁺, і другий елюент (сполука 385, R_f=13,39 хвилини) складав 98 % еє, MS (маса/заряд): 482 (M+H)⁺.

15

Сполуки 386 та 387

7-(3-Фтор-4-((S)-2-метилморфоліно)феніл)-N-((S)-морфолін-2-ілметил)піридо[4,3-б]піразин-5-амін та 7-(3-фтор-4-((R)-2-метилморфоліно)феніл)-N-((S)-морфолін-2-ілметил)піридо[4,3-б]піразин-5-амін

20



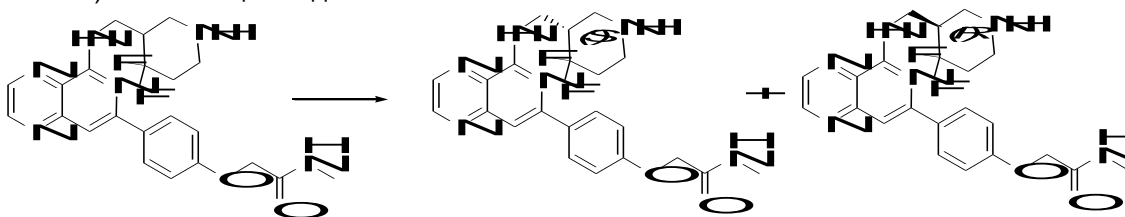
Рацемічну сполуку 250 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих ізомерів сполук 386 та 387 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK AD-H 0,46 × 15 см; рухома фаза: EtOH/ACN/DEA=95/5/0,1; об'ємна швидкість потоку = 0,5 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 386, R_f=13,40 хв.) складав 99,83 % еє, MS (маса/заряд): 439 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 387, R_f=16,30 хв.) складав 98,9 % еє, MS (маса/заряд): 439 (M+H)⁺.

25

Сполуки 388 та 389

(S)-2-(4-(5-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метиламіно)піридо[4,3-б]піразин-7-іл)фенокси)-N-метилацетамід та (R)-2-(4-(5-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метиламіно)піридо[4,3-б]піразин-7-іл)фенокси)-N-метилацетамід

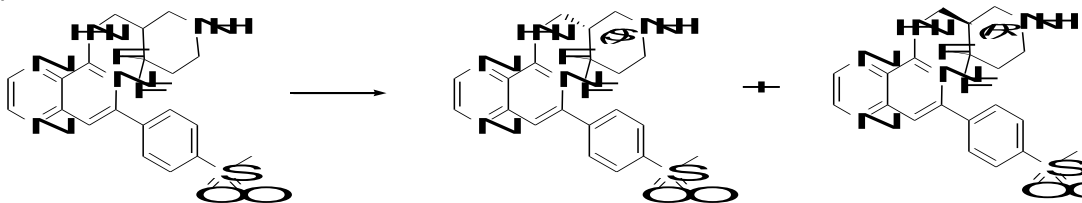
30



Рацемічну сполуку 306 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 388 та 389 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: ACN/DEA=100/0,1; об'ємна швидкість потоку = 10 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 388, Rf=12,58 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 443 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 389, Rf=23,88 хв.) складав 93,9 % еє, MS (маса/заряд): 443 (M+H)⁺.

Сполуки 390 та 391

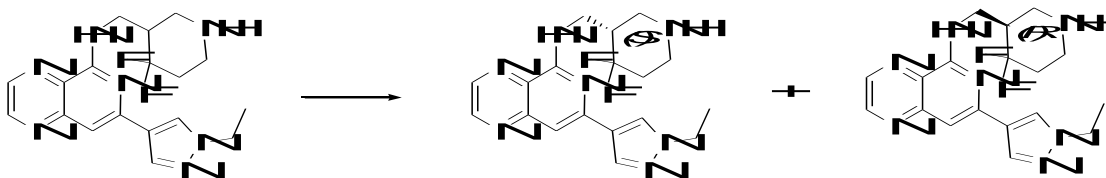
(S)-N-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-(метилсульфоніл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-(метилсульфоніл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 310 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 390 та 391 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: ACN/DEA=100/0,1; об'ємна швидкість потоку = 10 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 390, Rf=12,05 хв.) складав 98,17 % еє, MS (маса/заряд): 434 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 391, Rf=13,11 хв.) складав 97,51 % еє, MS (маса/заряд): 434 (M+H)⁺.

Сполука 392 та 393

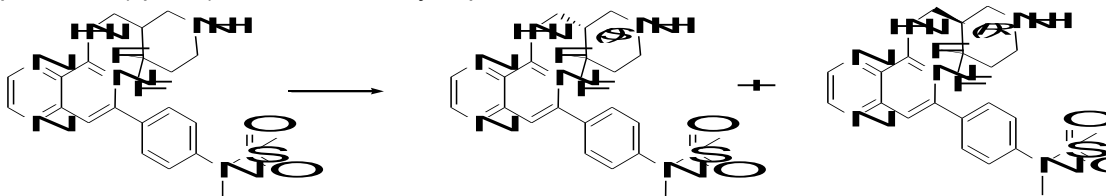
(S)-N-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(1-етил-1H-піразол-4-іл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(1-етил-1H-піразол-4-іл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 311 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 392 та 393 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: ACN/DEA=100/0,1; об'ємна швидкість потоку = 10 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 392, Rf=7,64 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 374 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 393, Rf=13,11 хв.) складав 97,47 % еє, MS (маса/заряд): 374 (M+H)⁺.

Сполуки 394 та 395

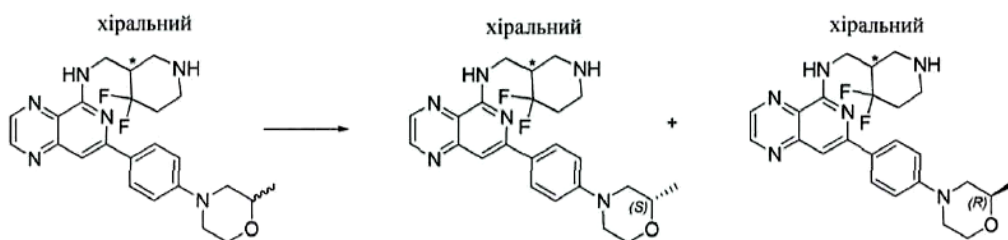
(S)-N-(4-(5-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метиламіно)піrido[4,3-b]піразин-7-іл)феніл)-N-метилметансульфонамід та (R)-N-(4-(5-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метиламіно)піrido[4,3-b]піразин-7-іл)феніл)-N-метилметансульфонамід



Рацемічну сполуку 313 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 394 та 395 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: ACN/DEA=100/0,1; об'ємна швидкість потоку = 10 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 394, Rf=8,03 хв.) складав 100 % еє, MS (маса/заряд): 463 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 395, Rf=11,54 хв.) складав 95,7 % еє, MS (маса/заряд): 463 (M+H)⁺.

Сполуки 396 та 397

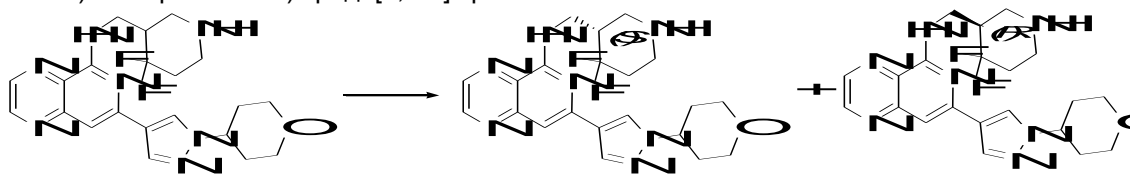
N-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-((S)-2-метилморфоліно)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(4-((S)-2-метилморфоліно)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 309 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих ізомерів сполук 396 та 397 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK AD-H 0,46 × 15 см; рухома фаза: MeOH/DEA=100/0,1; об'ємна швидкість потоку = 1,0 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 396, R_f=11,37 хв.) складав 99,44 % ee, MS (маса/заряд): 455 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 397, R_f=14,69 хв.) складав 98,36 % ee, MS (маса/заряд): 455 (M+H)⁺.

Сполуки 398 та 399

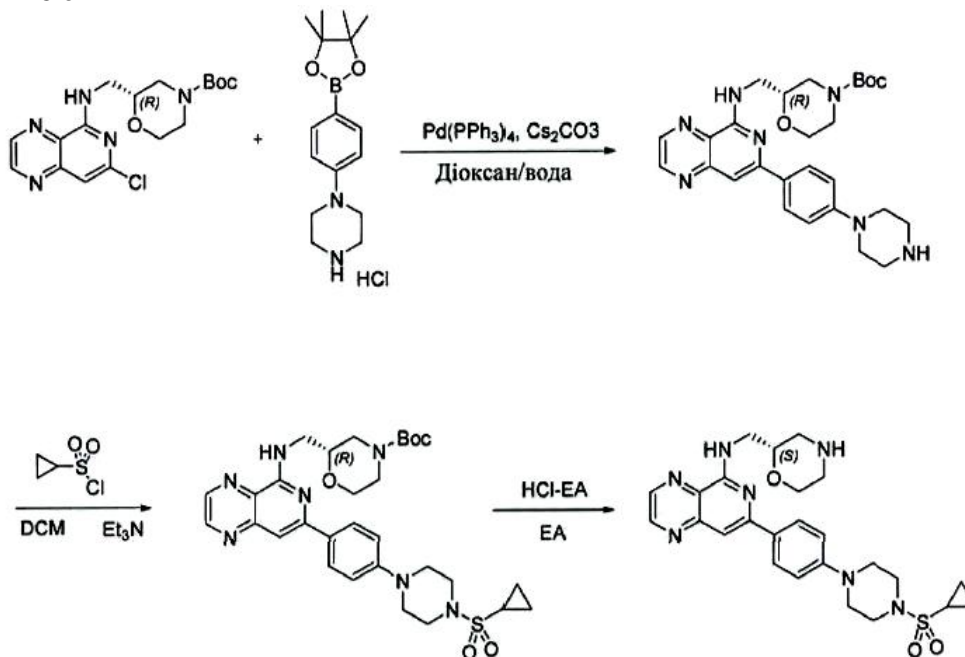
(S)-N-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)піридо[4,3-b]піразин-5-амін та (R)-N-((4,4-дифторпіперидин-3-іл)метил)-7-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)піридо[4,3-b]піразин-5-амін



Рацемічну сполуку 314 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 398 та 399 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,46 × 15 см; рухома фаза: CAN/EtOH/DEA=100/10/0,1; об'ємна швидкість потоку = 10 мл/хв.; детектор: UV 254 нм). Перший елюент (сполука 398, R_f=7,42 хв.) складав 100 % ee, MS (маса/заряд): 430 (M+H)⁺, а другий елюент (сполука 399, R_f=10,74 хв.) складав 93,0 % ee, MS (маса/заряд): 430 (M+H)⁺.

Сполука 400

(S)-7-(4-(4-(Циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)феніл)-N-(морфолін-2-ілметил)піридо[4,3-b]піразин-5-амін



(A) (S)-Трет-бутил-2-((7-(4-(піперазин-1-іл)феніл)піридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

Розчин (S)-трет-бутил-2-((7-хлорпіридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (3,96 г, 10,43 ммоль), 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину гідрохлориду (4,4 г, 13,55 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (2,41 г, 2,09 ммоль) та Cs₂CO₃ (10,19 г, 31,29 ммоль) в 150 мл діоксану та 3 мл води під N₂ збовтували при 110°C протягом

ночі. Леткі компоненти видаляли in vacuo та залишки очищали хроматографією з MeOH/H₂O (1:20~5:1) з одержанням 4,747 г названої сполуки. MS (маса/заряд) = 506 (M+H)⁺.

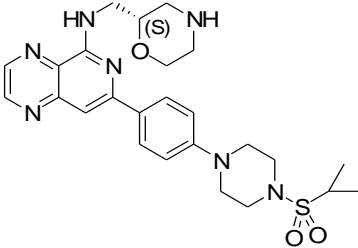
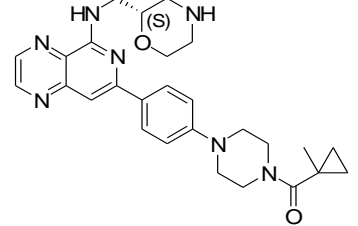
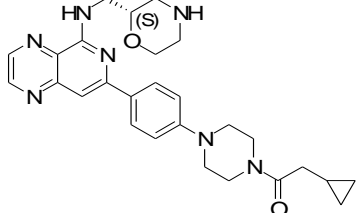
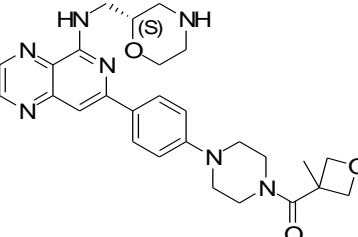
(B) (S)-Трет-бутил-2-((7-(4-(4-(циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)феніл)піридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

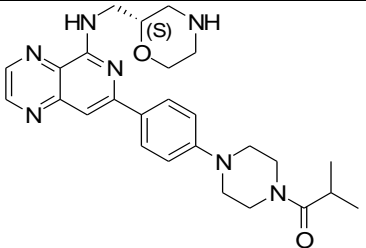
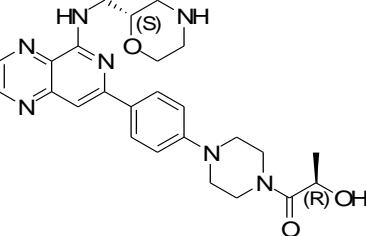
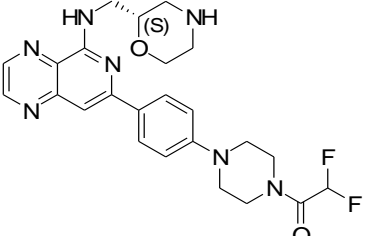
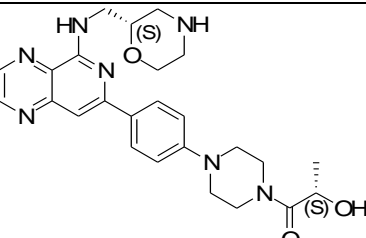
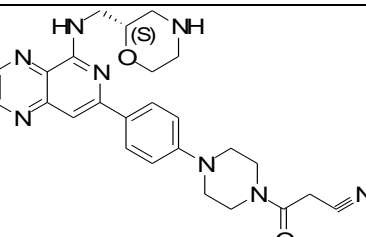
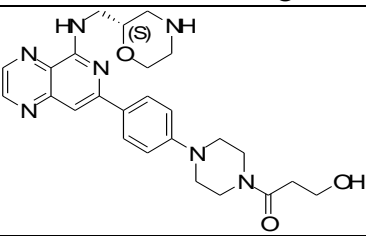
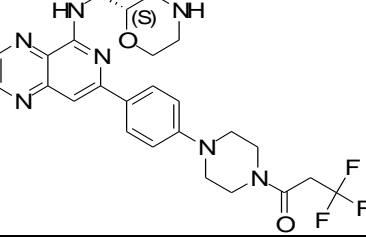
5 Розчин (S)-трет-бутил-2-((7-(4-(піперазин-1-іл)феніл)піридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (100 мг, 0,20 ммоль), циклопропансульфонілу хлориду (33 мг, 0,24 ммоль) та Et₃N (41 мг, 0,40 ммоль) в 5 мл DCM при 0°C збовтували при кімнатній температурі протягом 1 години. Леткі компоненти видаляли in vacuo та залишок очищали хроматографією з PE/EA (1:2~1:10) з одержанням 52 мг названої сполуки.

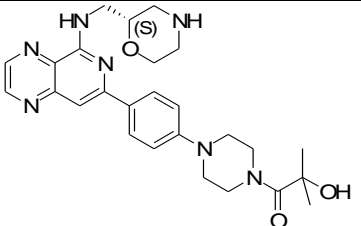
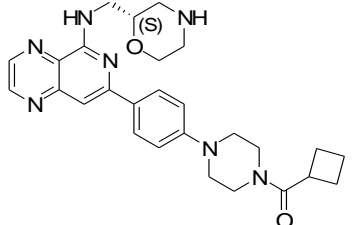
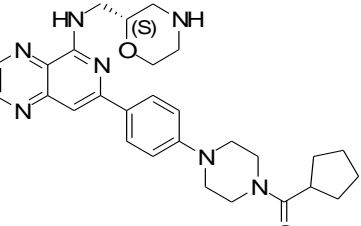
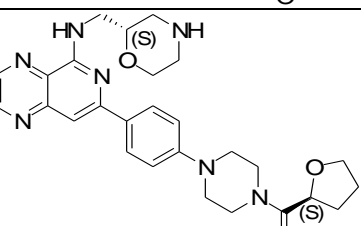
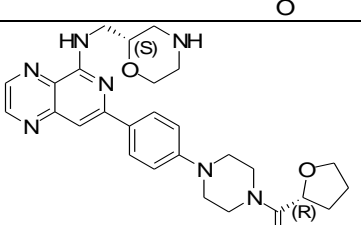
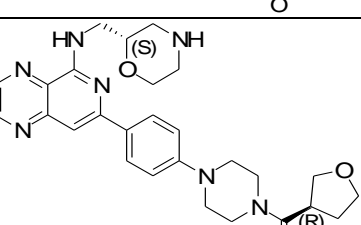
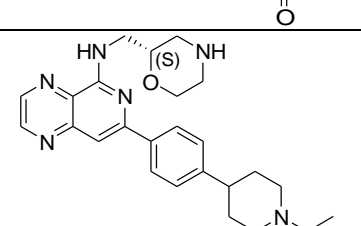
10 (C) (S)-7-(4-(4-(Циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)феніл)-N-(морфолін-2-ілметил)піридо[4,3-b]піразин-5-амін

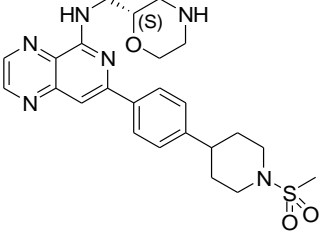
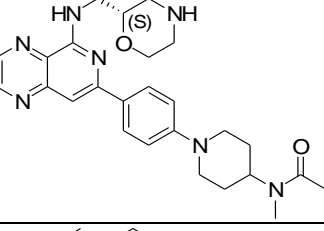
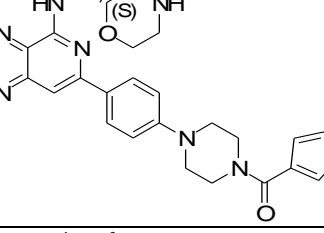
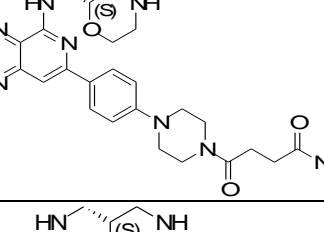
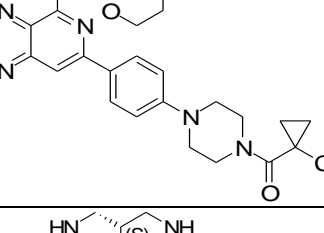
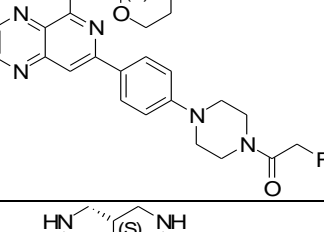
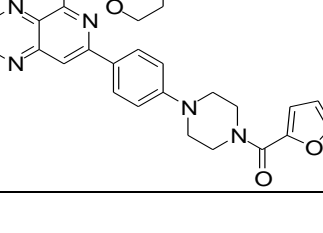
15 Розчин (S)-трет-бутил-2-((7-(4-(4-(циклопропілсульфоніл)піперазин-1-іл)феніл)піридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (52 мг, 0,09 ммоль) та 2 мл HCl-EA (5,0 н.) в 5 мл EA збовтували при кімнатній температурі протягом 1 години. Леткі компоненти видаляли in vacuo та залишок додавали до 5 мл MeOH та 0,5 мл NH₃·H₂O, збовтували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Леткі компоненти видаляли in vacuo та залишок очищали хроматографією з MeOH/H₂O (1:6~5:1) з одержанням 18 мг названої сполуки. MS (маса/заряд) = 510 (M+H)⁺.

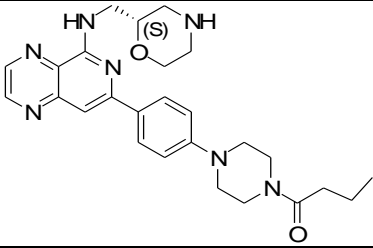
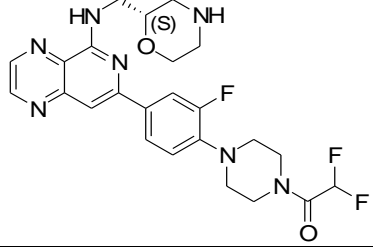
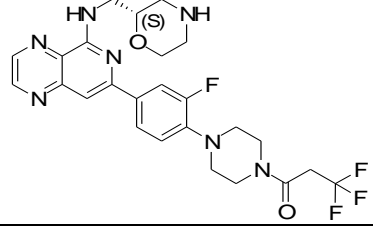
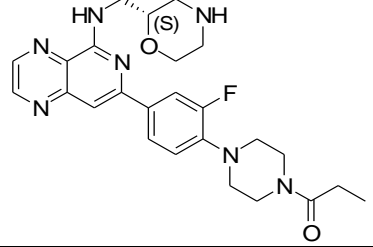
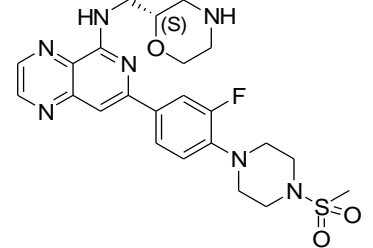
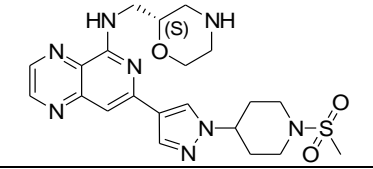
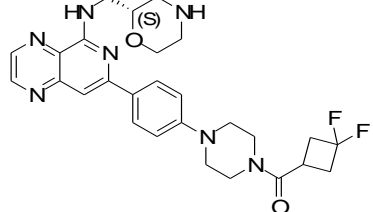
20 Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 400 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

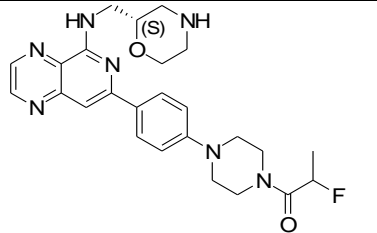
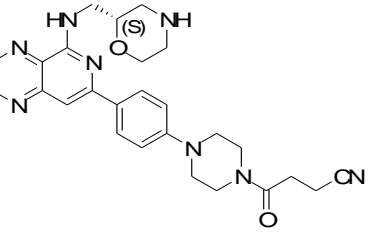
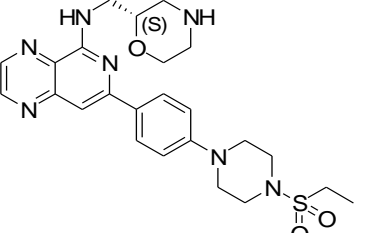
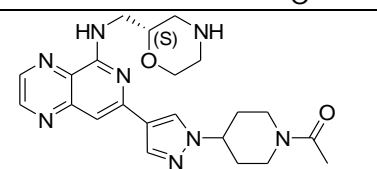
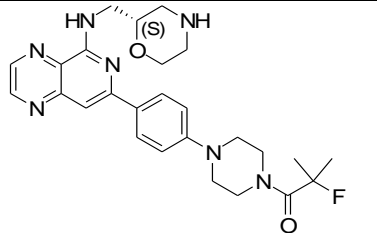
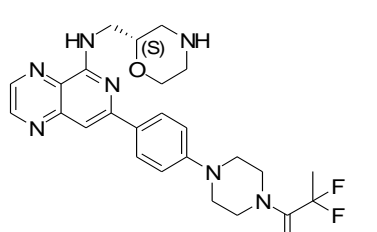
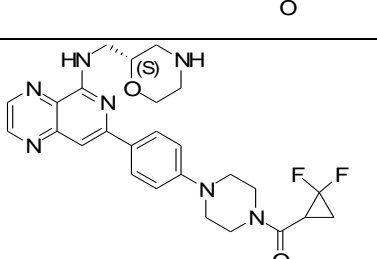
Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
401		512
402		488
403		488
404		504

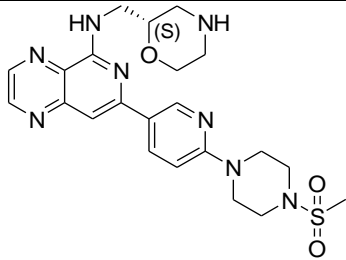
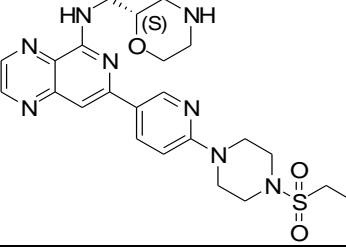
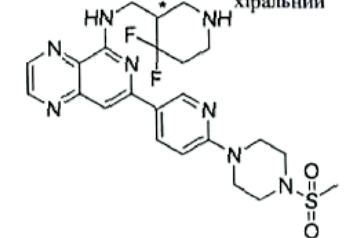
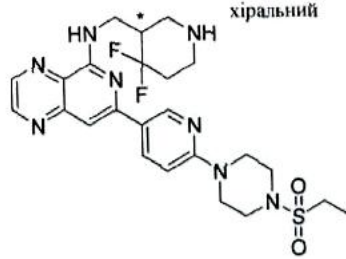
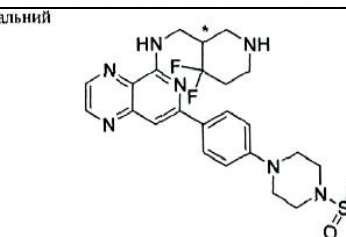
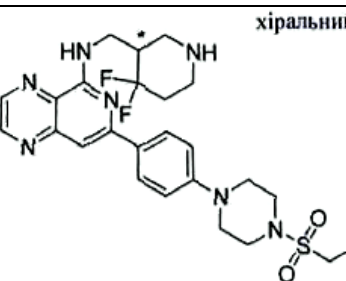
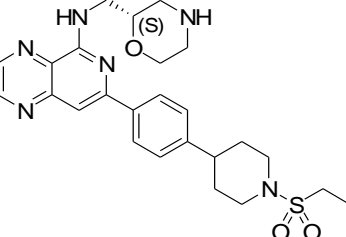
405		476
406		478
407		484
408		478
409		473
410		478
411		516

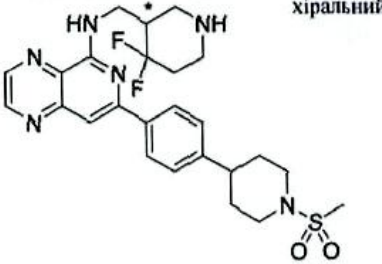
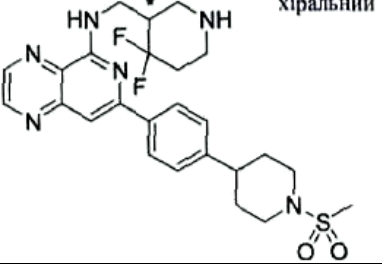
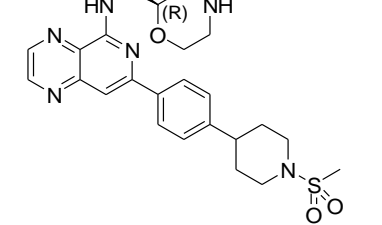
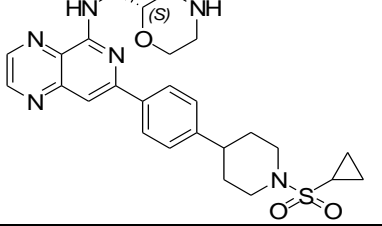
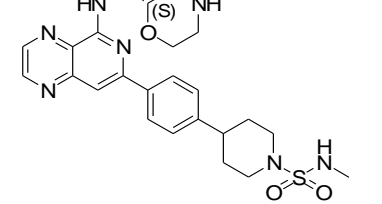
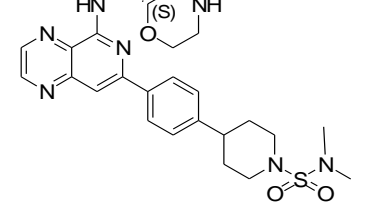
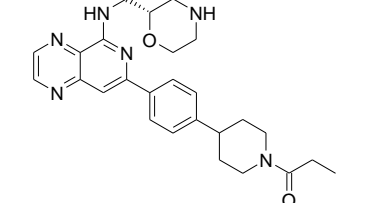
412		492
413		488
414		502
415		504
416		504
417		504
418		447

419		483
420		476
421		500
422		505
423		499
424		466
425		500

426		476
427		502
428		534
429		480
430		502
431		473
432		524

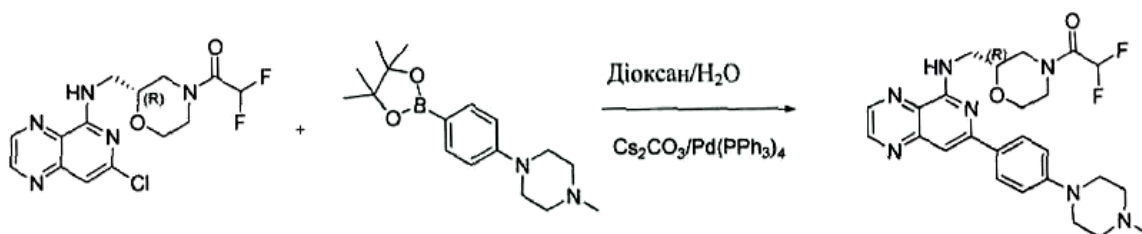
433		480
434		487
435		498
436		437
437		494
438		498
439		510

440		485
441		499
442		519
443		533
444		518
445		532
446		497

447	 <p>хіральний</p>	517
448	 <p>хіральний</p>	517
495		483
497		509
498		498
499		512
504		461

505		477
506		448
511		463
512		477

Сполука 449
(R)-2,2-Дифтор-1-(2-((7-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)етанон



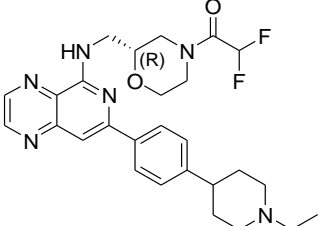
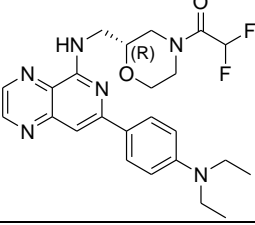
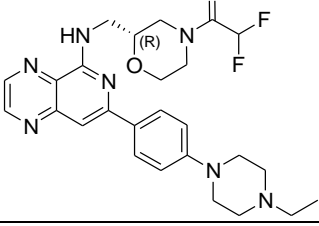
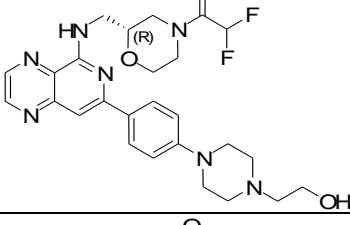
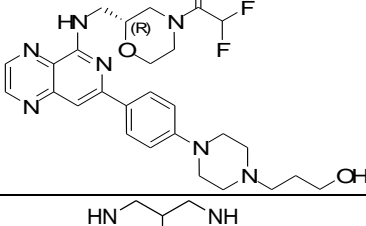
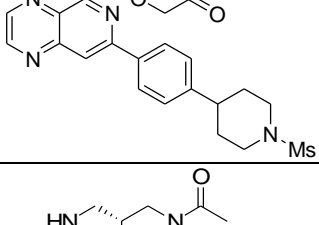
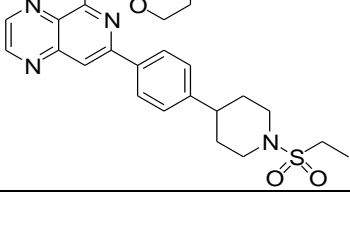
5

(R)-2,2-Дифтор-1-(2-((7-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)етанон

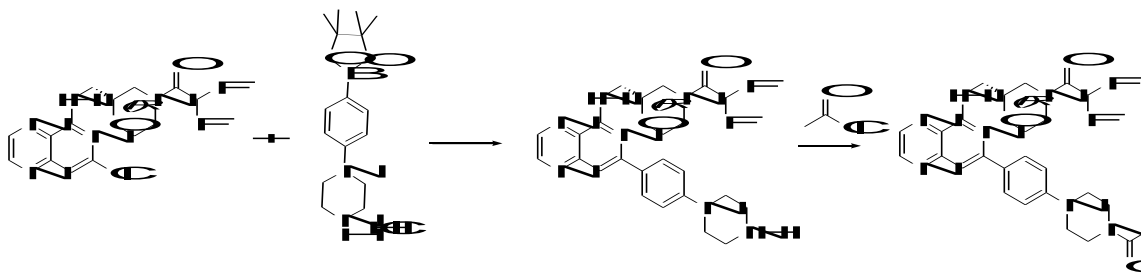
До розчину (R)-1-(2-((7-хлорпіrido[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)-2,2-дифторетанону (72 мг, 0,2 ммоль) в діоксані/H₂O (5 мл/0,5 мл) додавали Cs₂CO₃ (98 мг, 0,3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (46,2 мг, 0,04 ммоль) та 1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазин (72,5 мг, 0,24 ммоль). Суміш збовтували при 110°C протягом 24 годин під N₂. Реакційну суміш фільтрували, концентрували та очищали на колонці (CH₂Cl₂:MeOH=20:1) з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 498 (M+H)⁺.

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 449 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
450		499
451		503
452		519 521
453		429
454		460
455		443
456		461

464		511
471		471
488		512
489		528
490		542
501		497
514		539

Сполука 466
 (S)-1-(2-((7-(4-Фенілпіперазин-1-іл)етанон[4,3-в]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)-2,2-дифторетанон



(A) (S)-2,2-Дифтор-1-(2-((7-(4-(піперазин-1-іл)феніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)етанон

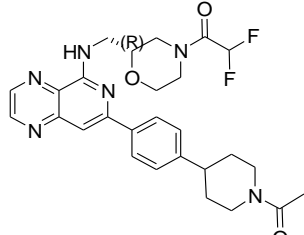
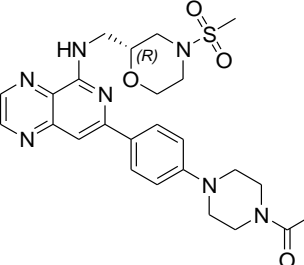
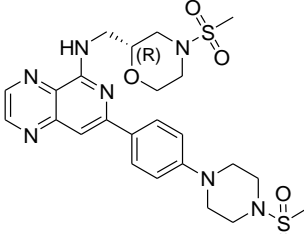
Розчин (S)-1-(2-((7-хлорпіридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)-2,2-дифторетанону (70 мг, 0,19 ммоль), 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піперазину гідрохлориду (96 мг, 0,29 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (45 мг, 0,04 ммоль) та Cs₂CO₃ (191 мг, 0,59 ммоль) в 8 мл діоксану та 0,1 мл води під N₂ збовтували при 110°C протягом ночі. Леткі компоненти видаляли *in vacuo* та залишок очищали хроматографією з MeOH/H₂O (1:10~8:1) з одержанням 100 мг названої сполуки.

(B) (S)-1-(2-((7-(4-Фенілпіперазин-1-іл)етанон[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)-2,2-дифторетанон

Розчин (S)-2,2-дифтор-1-(2-((7-(4-(піперазин-1-іл)феніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)етанону (50 мг, 0,10 ммоль), ацетилхлориду (12 мг, 0,16 ммоль) та Et₃N (31 мг, 0,3 ммоль) в 5 мл DCM збовтували при кімнатній температурі протягом 1 години. Леткі компоненти видаляли *in vacuo* та залишок очищали хроматографією з MeOH/H₂O (1:10~10:1) з одержанням 24 мг названої сполуки. MS (маса/заряд) = 526 (M+H)⁺.

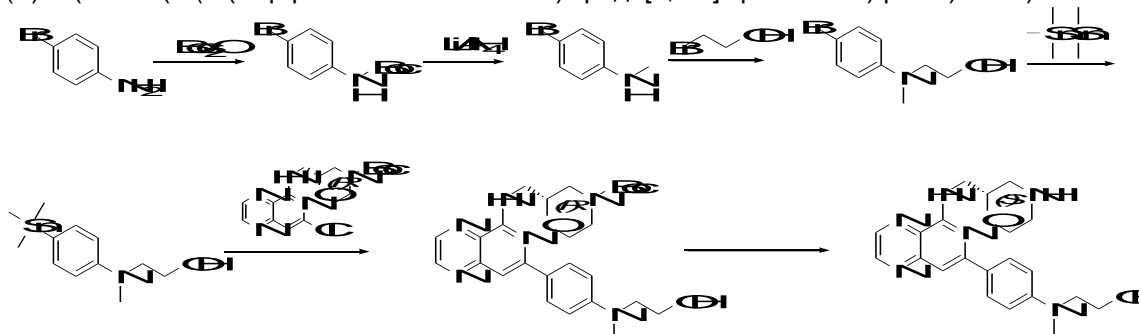
Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 466 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
467		562
468		525
469		561

<p>470</p>		<p>525</p>
<p>491</p>		<p>526</p>
<p>492</p>		<p>562</p>

Сполука 472

(S)-2-(Метил(4-(5-(морфолін-2-ілметиламіно)піридо[4,3-*b*]піразин-7-іл)феніл)аміно)етанол



5 (А) Трет-бутил-4-бромфенілкарбамат

4-Броманілін (4,0 г, 23,25 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), додавали DMAP (0,284 г), Et_3N (6,5 мл), VOC_2O (8,0 мл), суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 та води, потім суміш промивали водою, сушили над Na_2SO_4 , концентрували та очищали флеш-хроматографією ($\text{PE}:\text{EA}=10:1$) з одержанням 5,5 г білої твердої речовини.

(B) 4-Бром-N-метиланілін

Трет-бутил-4-бромфенілкарбамат (5,5 г, 20,21 ммоль) розчиняли в THF, додавали алюмогідрид літію (2,301 г, 60,63 ммоль) та збовтували його при 60°C протягом ночі. Потім його гасили за допомогою EA, а далі H₂O, концентрували та додавали CH₂Cl₂ і 1 M NaOH, промивали CH₂Cl₂, екстрагували за допомогою CH₂Cl₂, сушили над Na₂SO₄, концентрували, очищали флеш-хроматографією (PE:EA=40:3) з одержанням 2,1 г жовтого масла.

(C) 2-((4-Бромфеніл)(метил)аміно)етанол

4-Бром-N-метиланілін (700 мг, 3,76 ммоль) розчиняли в DMF (20 мл), додавали K_2CO_3 (1,56 г, 11,29 ммоль) та 2-брометанол (1,41 г, 11,29 ммоль). Здійснювали реакцію суміші при $100^\circ C$ протягом 2 днів. Потім її екстрагували за допомогою ЕА та сольового розчину, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , концентрували та очищали флеш-хроматографією (РЕ:ЕА = від 10:1 до 3:1) з одержанням 164 мг коричневого масла.

(D) 2-(Метил(4-(триметилстаніл)феніл)аміно)етанол

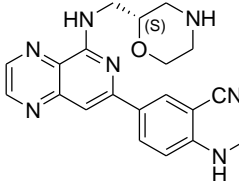
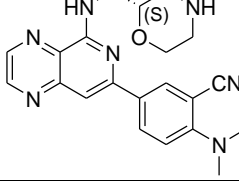
2-((4-Бромфеніл)(метил)аміно)етанол (164 мг, 0,713 ммоль) розчиняли в толуолі, додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (164 мг, 0,143 ммоль) та 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистанан (377 мг, 1,07 ммоль) та здійснювали реакцію при 100°C протягом 3,5 години. Потім реакційну суміш безпосередньо застосовували в наступній стадії.

5 (Е) (R)-Трет-бутил-2-((7-(4-((2-гідроксиетил)(метил)аміно)феніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

2-(Метил(4-(триметилстаніл)феніл)аміно)етанол (223 мг, 0,713 ммоль), (R)-трет-бутил-2-((7-хлорпіридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (246 мг, 0,648 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (150 мг, 0,13 ммоль) змішували в толуолі, здійснювали реакцію при 100°C протягом ночі. Потім реакційну суміш фільтрували та концентрували, очищали флеш-хроматографією (РЕ:ЕА=2:1-1:1) з одержанням неочищеного продукту у вигляді червоно-коричневого масла та застосовували його без додаткового очищення.

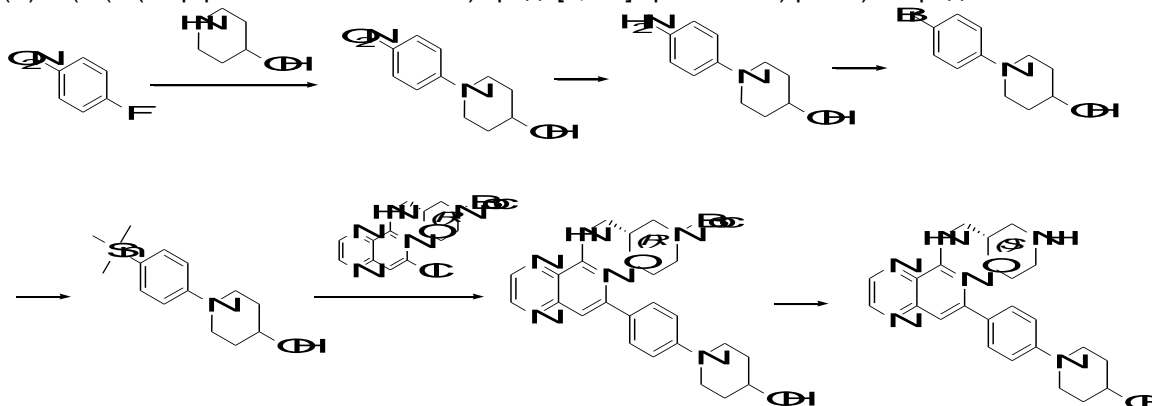
(F) (S)-2-(Метил(4-(5-(морфолін-2-ілметиламіно)піридо[4,3-*b*]піразин-7-іл)феніл)аміно)етанол (R)-Трет-бутил-2-((7-(4-((2-гідроксиетил)(метил)аміно)феніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат розчиняли в ЕА (20 мл), додавали 5 М НСІ в ЕА (10 мл), суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Її концентрували, обробляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, концентрували, очищали препаративною TLC з одержанням 10 мг червоно-коричневої твердої речовини. MS (маса/заряд): 395 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 472 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
473		376
474		390

Сполука 475

25 (S)-1-(4-(5-(Морфолін-2-ілметиламіно)піридо[4,3-*b*]піразин-7-іл)феніл)піперидин-4-ол



(A) 1-(4-Нітрофеніл)піперидин-4-ол

1-Фтор-4-нітробензол (3,0 г, 21,26 ммоль), піперидин-4-ол (2,26 г, 22,32 ммоль), K_2CO_3 (4,4 г, 31,89 ммоль) змішували в 20 мл DMF, здійснювали реакцію при 80°C протягом 2,5 години. Потім суміш екстрагували за допомогою ЕА та сольового розчину, промивали сольовим розчином, а потім водою, сушили над Na_2SO_4 , концентрували. Неочищений продукт застосовували безпосередньо в наступній стадії без додаткового очищення.

(B) 1-(4-Амінофеніл)піперидин-4-ол

Змішували 1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-ол (4,725 г, 21,26 ммоль), Fe (11,87 г, 212,6 ммоль), NH_4Cl (11,41 г, 212,6 ммоль), EtOH (100 мл) та воду (50 мл). Суміш збовтували при 100°C протягом ночі. Потім додавали Fe (5,9 г, 106,3 ммоль) та здійснювали реакцію при 100°C

протягом 7 годин. Фільтрували та рідину концентрували, очищали флеш-хроматографією з

одержанням 1,8 г жовтої твердої речовини.
(C) 1-(4-Бромфеніл)піперидин-4-ол
1-(4-Амінофеніл)піперидин-4-ол (600 мг, 3,12 ммоль), HBr (14 мл, 48 %) змішували та охолоджували до 0°C, додавали розчин NaNO_2 (215 мг, 3,12 ммоль) в 2,3 мл води. Суміш збовтували протягом 15 хвилин, додавали розчин CuBr (246 мг, 1,72 ммоль) в HBr (4,4 мл, 4,8 %) та здійснювали реакцію при 100°C протягом 3 годин. Додавали 2 М розчин NaOH, екстрагували за допомогою EA, промивали 2 М NaOH, сушили над Na_2SO_4 , концентрували та очищали флеш-хроматографією (PE:EA=3:1) з одержанням 520 мг світло-коричневого твердої речовини.

(D) 1-(4-(Триметилстаніл)феніл)піперидин-4-ол

1-(4-Бромфеніл)піперидин-4-ол (300 мг, 1,17 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (270 мг, 0,23 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистанан (499 мг, 1,52 ммоль) змішували в толуолі (20 мл), здійснювали реакцію при 100°C протягом 5 годин. Суміш застосовували безпосередньо в наступній стадії.

(E) (R)-Трет-бутил-2-((7-(4-(4-гідроксипіперидин-1-іл)феніл)піридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

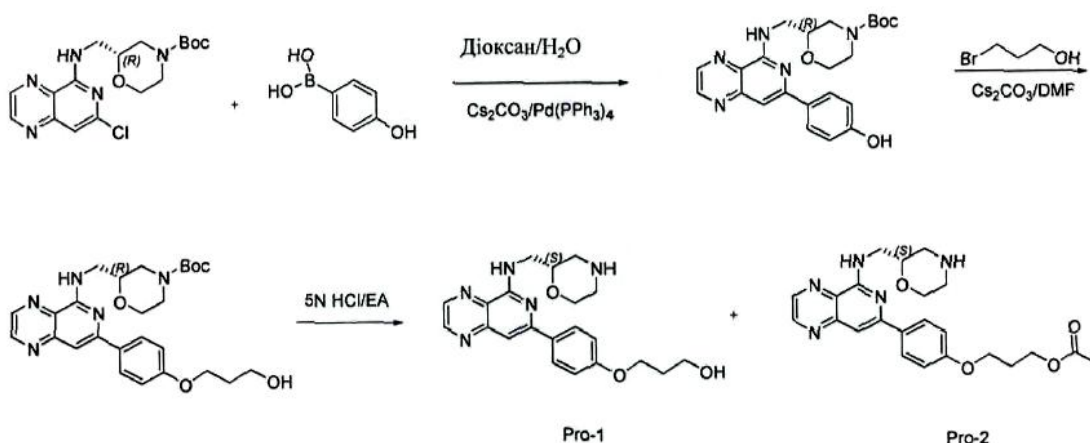
1-(4-(Триметилстаніл)феніл)піперидин-4-ол (398 мг, 1,17 ммоль), (R)-трет-бутил-2-((7-хлорпіридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (297 мг, 0,78 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (180 мг, 0,15 ммоль) змішували в 5 мл толуолу. Здійснювали реакцію суміші при 100°C протягом ночі. Фільтрували та концентрували, очищали флеш-хроматографією (PE:EA=1:2) з одержанням 112 мг червонуватої твердої речовини.

(F) (S)-1-(4-(5-(Морфолін-2-ілметиламіно)піридо[4,3-b]піразин-7-іл)феніл)піперидин-4-ол

(R)-Трет-бутил-2-((7-(4-(4-гідроксипіперидин-1-іл)феніл)піридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (112 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в 20 мл EA, потім додавали 15 мл 5 М HCl в EA. Суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували, обробляли аміаком, очищали препаративною TLC з одержанням 40 мг червонуватої твердої речовини. MS: (маса/заряд): 421(M+H)⁺.

Сполуки 476 та 477

(S)-3-(4-(5-(Морфолін-2-ілметиламіно)піридо[4,3-b]піразин-7-іл)фенокси)пропан-1-ол та (S)-3-(4-(5-(морфолін-2-ілметиламіно)піридо[4,3-b]піразин-7-іл)фенокси)пропілацетат



(A) (R)-Трет-бутил-2-((7-(4-гідроксифеніл)піридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

До розчину (R)-трет-бутил-2-((7-хлорпіридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (380 мг, 1 ммоль) в діоксані/H₂O (20 мл/2 мл) додавали Cs_2CO_3 (652 мг, 2 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (231 мг, 0,2 ммоль) та 4-гідроксифенілборонову кислоту (207 мг, 1,5 ммоль). Суміш закривали в пробірці та нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 1,5 години під N_2 . Після того, як (R)-трет-бутил-2-((7-хлорпіридо[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат був використаний, реакційну суміш фільтрували, концентрували та очищали на TLC (CH_2Cl_2 :MeOH=30:1) з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 438 (M+H)⁺.

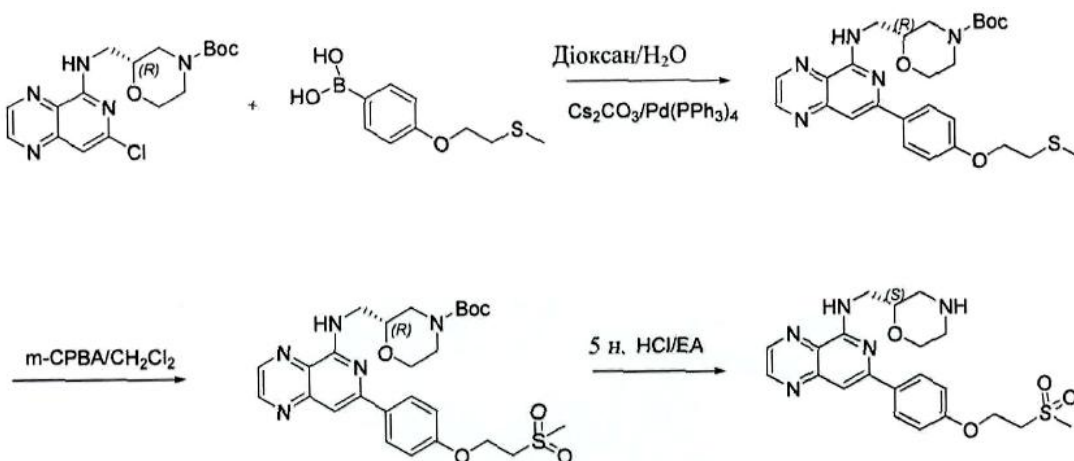
(В) (R)-Трет-бутил-2-((7-(4-(3-гідроксипропокси)феніл)піридо[4,3-б]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

До розчину (R)-трет-бутил-2-((7-(4-гідроксифеніл)піридо[4,3-б]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (115 мг, 0,26 ммоль) в DMF (5 мл) додавали Cs_2CO_3 (128 мг, 0,39 ммоль) та 3-бромпропан-1-ол (55 мг, 0,39 ммоль). Реакційну суміш збовтували при 80°C протягом 0,5 години. TLC та LC-MS показували завершення реакції та реакційну суміш виливали у воду, екстрагували за допомогою ЕА, промивали водою і сольовим розчином, сушили та концентрували, очищали на TLC (CH_2Cl_2 :MeOH=30:1) з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 496 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(С) (S)-3-(4-(5-(Морфолін-2-ілметиламіно)піридо[4,3-б]піразин-7-іл)фенокси)пропан-1-ол та (S)-3-(4-(5-(морфолін-2-ілметиламіно)піридо[4,3-б]піразин-7-іл)фенокси)пропілацетат

(R)-Трет-бутил-2-((7-(4-(3-гідроксипропокси)феніл)піридо[4,3-б]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (98 мг, 0,20 ммоль) розчиняли у розчині HCl/EA (5 н., 5 мл) і збовтували протягом 4 годин при 20°C. Реакційну суміш концентрували та промивали насич. NaHCO_3 , водою і сольовим розчином, концентрували та очищали на TLC (CH_2Cl_2 :MeOH=5:1) з одержанням двох жовтих твердих речовин. Pro-1 представляє собою (S)-3-(4-(5-(морфолін-2-ілметиламіно)піридо[4,3-б]піразин-7-іл)фенокси)пропан-1-ол, MS (маса/заряд): 396 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Pro-2 представляє собою (S)-3-(4-(5-(морфолін-2-ілметиламіно)піридо[4,3-б]піразин-7-іл)фенокси)пропілацетат, MS (маса/заряд): 438 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Сполука 478
(S)-7-(4-(2-(Метилсульфоніл)етокси)феніл)-N-(морфолін-2-ілметил)піридо[4,3-б]піразин-5-амін



(А) (R)-Трет-бутил-2-((7-(4-(2-(метилтіо)етокси)феніл)піридо[4,3-б]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

До розчину (R)-трет-бутил-2-((7-хлорпіридо[4,3-б]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (114 мг, 0,3 ммоль) в діоксані/Н₂О (5 мл/1 мл) додавали Cs_2CO_3 (195 мг, 0,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (69 мг, 0,06 ммоль) та 4-(2-(метилтіо)етокси)фенілборонову кислоту (127 мг, 0,6 ммоль). Суміш закривали в пробірці та нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 1,5 години під N_2 . Після того, як (R)-трет-бутил-2-((7-хлорпіридо[4,3-б]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат був використаний, реакційну суміш фільтрували, концентрували та очищали на TLC (EA:PE=1:1) з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 512 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(В) (R)-Трет-бутил-2-((7-(4-(2-(метилсульфоніл)етокси)феніл)піридо[4,3-б]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат

До розчину (R)-трет-бутил-2-((7-(4-(2-(метилтіо)етокси)феніл)піридо[4,3-б]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,29 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) додавали m-CPBA (125 мг, 0,73 ммоль) при 0°C. Після чого реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 24 годин. TLC та LC-MS показували завершення реакції та реакційну суміш промивали насич. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насич. NaHCO_3 , водою і сольовим розчином, концентрували та очищали на TLC (CH_2Cl_2 :MeOH=30:1) з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 544 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

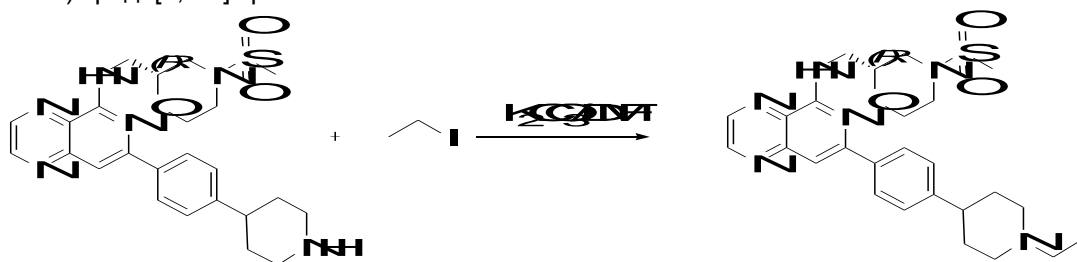
(С) (S)-7-(4-(2-(Метилсульфоніл)етокси)феніл)-N-(морфолін-2-ілметил)піридо[4,3-б]піразин-5-амін

(R)-Трет-бутил-2-((7-(4-(2-(метилсульфоніл)етокси)феніл)піридо[4,3-б]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (76 мг, 0,14 ммоль) розчиняли у розчині HCl/EA (5 н., 5 мл) і збовтували протягом 4 годин при 20°C. Реакційну суміш концентрували та промивали

насич. NaHCO_3 , водою і сольовим розчином, концентрували та очищали на TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=5:1$) з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 444 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Сполука 479

(R)-7-(4-(1-Етилпіперидин-4-іл)феніл)-N-((4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл)метил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



(R)-7-(4-(1-Етилпіперидин-4-іл)феніл)-N-((4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл)метил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін

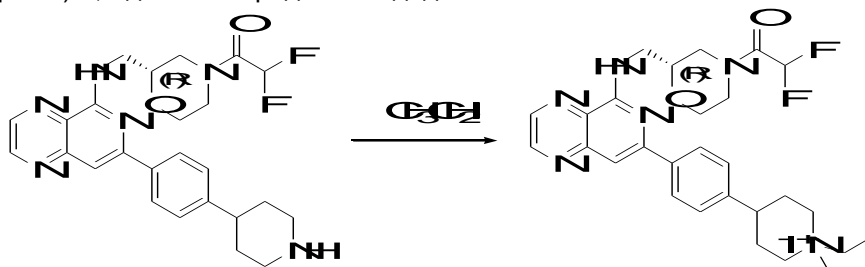
До розчину (R)-N-((4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл)метил)-7-(4-(піперидин-4-іл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-аміну (39,5 мг, 0,082 ммоль) в DMF (5 мл) додавали K_2CO_3 (22,6 мг, 0,164 ммоль) та йодетан (25,5 мг, 0,164 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш збовтували при 100°C протягом 18 годин. Після чого реакційну суміш розчиняли в 50 мл ЕА, промивали H_2O (25 мл) і сольовим розчином (25 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували, очищали на TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=20:1$) з одержанням жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 511 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 479 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
493		527
494		541

Сполука 480

(R)-4-(4-(5-((4-(2,2-Дифторацетил)морфолін-2-іл)метиламіно)піrido[4,3-b]піразин-7-іл)феніл)-1,1-діетилпіперидинію йодид

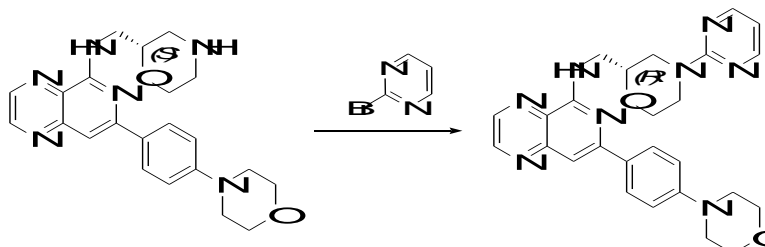


(R)-4-(4-(5-((4-(2,2-Дифторацетил)морфолін-2-іл)метиламіно)піrido[4,3-b]піразин-7-іл)феніл)-1,1-діетилпіперидинію йодид

Розчин (R)-2,2-дифтор-1-(2-((7-(4-(піперидин-4-іл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфоліно)етанону (85 мг, 0,175 ммоль), йодетану (82 мг, 0,52 ммоль) та карбонату калію (97 мг, 0,70 ммоль) в DMF (15 мл) нагрівали в закритій пробірці при 100°C протягом 4 годин. Потім суміш екстрагували за допомогою DCM, промивали сольовим розчином, сушили та очищали препаративною TLC (DCM/MeOH=10/1) з одержанням продукту у вигляді жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 539 (M+H)⁺.

Сполука 481

(R)-7-(4-Морфолінофеніл)-N-((4-(піримідин-2-іл)морфолін-2-іл)метил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін

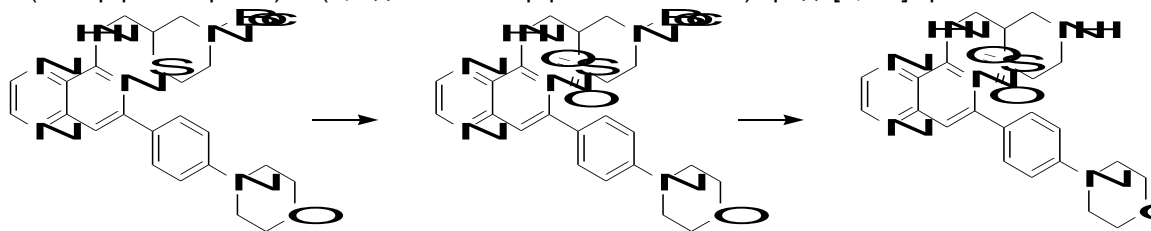


(R)-7-(4-Морфолінофеніл)-N-((4-(піримідин-2-іл)морфолін-2-іл)метил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін

Розчин (S)-N-(морфолін-2-ілметил)-7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-аміну (100 мг, 0,246 ммоль), 2-бромпіримідину (59 мг, 0,37 ммоль) та карбонату цезію (193 мг, 0,592 ммоль) в DMF (2 мл) нагрівали при 100°C в закритій пробірці протягом ночі. Потім суміш екстрагували за допомогою EA, промивали сольовим розчином, концентрували та очищали колонковою флеш-хроматографією з елюванням за допомогою DCM/MeOH та одержанням продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 485 (M+H)⁺.

Сполука 482

7-(4-Морфолінофеніл)-N-(1,1-діоксо-тіоморфолін-2-ілметил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



(A) Трет-бутил-2-((7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-1,1-діоксо-тіоморфолін-4-карбоксилат

До розчину трет-бутил-2-((7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)тіоморфолін-4-карбоксилату (178 мг, 0,34 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (70 %, 251 мг, 1,02 ммоль) при 0°C. Отриману суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію та суміш збовтували протягом ще 30 хвилин. Шари розділяли та водний шар двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані EtOAc шари промивали двічі водним розчином Na₂CO₃. Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням 52 мг названої сполуки. MS (маса/заряд): 555 (M+H)⁺.

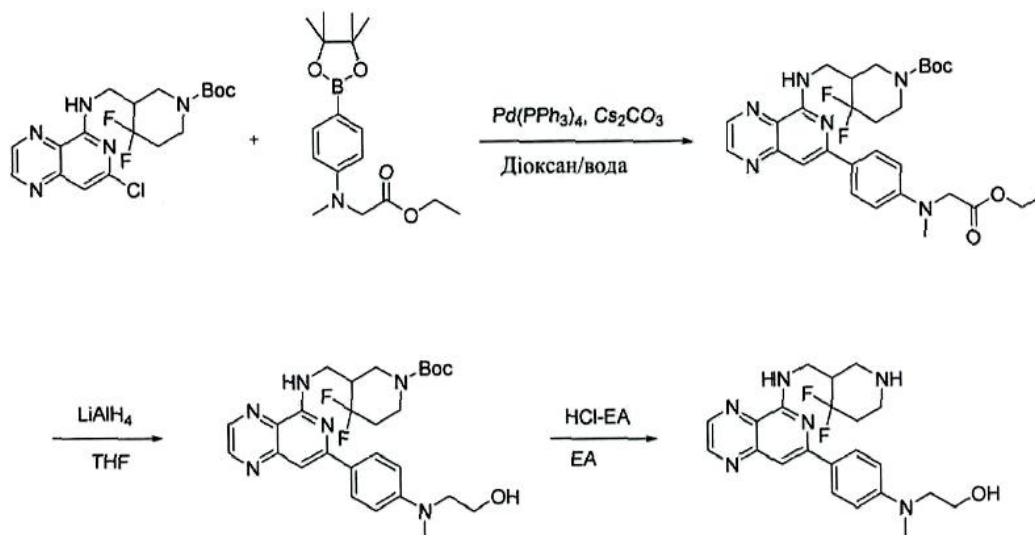
(B) 7-(4-Морфолінофеніл)-N-(1,1-діоксо-тіоморфолін-2-ілметил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін

Трет-бутил-2-((7-(4-морфолінофеніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)-1,1-діоксо-тіоморфолін-4-карбоксилат (52 мг, 0,094 ммоль) розчиняли у розчині HCl в етилацетаті (3 мл) та суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин, доки TLC не показала видалення групи Boc. Леткі матеріали видаляли, залишок нейтралізували гідроксидом амонію (25 %, 1 мл) та очищали колонкою C₁₈ з одержанням 33 мг жовтої твердої речовини. MS (маса/заряд): 455 (M+H)⁺.

Наступні сполуки одержували згідно з процедурами для сполуки 482 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
483		473
484		468

Сполука 485
 2-((4-(5-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метиламіно)піридо[4,3-*b*]піразин-7-
 5 іл)феніл)(метил)аміно)етанол



(А) Трет-бутил-3-((7-(4-((2-етокси-2-оксоетил)(метил)аміно)феніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-3-((7-хлорпіридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-
 10 карбоксилату (173 мг, 0,42 ммоль), етил-2-(метил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)аміно)ацетату (200 мг, 0,63 ммоль), Pd(PPh₃)₄ та Cs₂CO₃ в 4 мл діоксану та 0,5 мл води збовтували при 160°C протягом 1 години. Леткі компоненти видаляли *in vacuo* та залишок очищали хроматографією з MeOH/H₂O (1:8~5:1) з одержанням 373 мг названої сполуки.

(В) Трет-бутил-4,4-дифтор-3-((7-(4-((2-гідроксиетил)(метил)аміно)феніл)піридо[4,3-*b*]піразин-
 15 5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-3-((7-(4-((2-етокси-2-оксоетил)(метил)аміно)феніл)піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)-4,4-дифторпіперидин-1-карбоксилату (120 мг, 0,21 ммоль) та LiAlH₄ (10 мг, 0,25 ммоль) в 5 мл THF при 0°C, під N₂, збовтували при 0°C протягом 1 години. Леткі компоненти видаляли *in vacuo* та залишок очищали хроматографією з MeOH/H₂O (1:8~5:1) з одержанням 25
 20 мг названої сполуки.

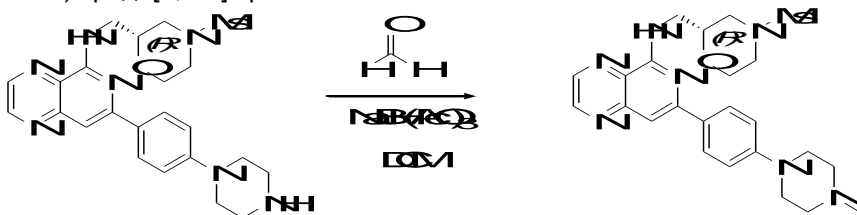
(С) 2-((4-(5-((4,4-Дифторпіперидин-3-іл)метиламіно)піридо[4,3-*b*]піразин-7-іл)феніл)(метил)аміно)етанол

Розчин трет-бутил-4,4-дифтор-3-((7-(4-((2-гідроксиетил)(метил)аміно)феніл) піридо[4,3-*b*]піразин-5-іламіно)метил)піперидин-1-карбоксилату (25 мг, 0,05 ммоль) та 2 мл HCl-EA (5,0 н.)
 25 в 4 мл EA збовтували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Леткі компоненти видаляли *in vacuo* та залишок додавали до 5 мл MeOH та 0,5 мл NH₃·H₂O. Леткі компоненти

видаляли in vacuo та залишок очищали хроматографією з MeOH/H₂O (1:10~5:1) з одержанням 14 мг названої сполуки. MS (маса/заряд) = 429 (M+H)⁺.

Сполука 486

(S)-7-(4-(4-Метилпіперазин-1-іл)феніл)-N-((4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл)метил)піrido[4,3-b]піразин-5-амін



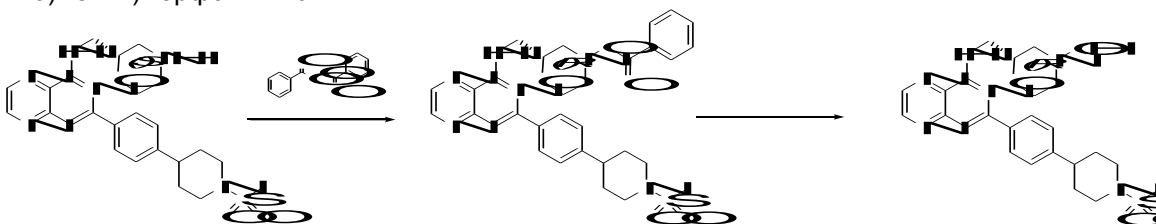
Розчин (S)-N-((4-(метилсульфоніл)морфолін-2-іл)метил)-7-(4-(піперазин-1-іл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-аміну (60 мг, 0,12 ммоль), формаліну (48 мг, 0,48 ммоль) та NaBH(АсО)₃ в 5 мл DCM збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі компоненти видаляли in vacuo та залишок очищали хроматографією з MeOH/H₂O (1:10~10:1) з одержанням 46 мг названої сполуки. MS (маса/заряд) = 498 (M+H)⁺.

Наступну сполуку одержували згідно з процедурами для сполуки 486 з використанням відповідних проміжних сполук та реагентів за належних умов, які будуть зрозумілі фахівцю у даній галузі.

Сполука	Структура	MS (M+H) ⁺
487		512

Сполука 496

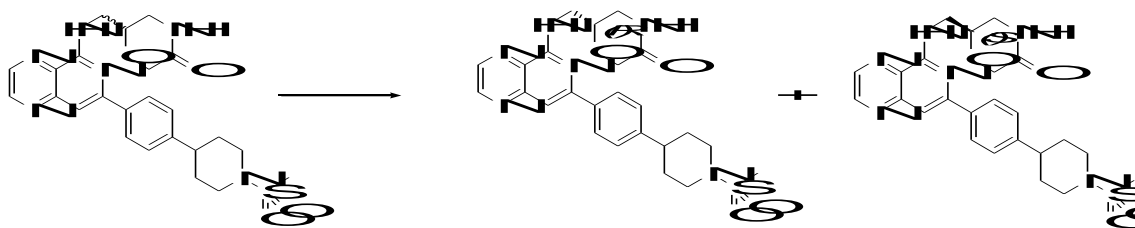
(R)-2-((7-(4-(1-(Метилсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-4-ол



До розчину бензоїлпероксиду (430 мг, 1,78 ммоль) в DMF при -5 °С додавали K₂HPO₄ (360 мг, 2,07 ммоль), потім додавали розчин сполуки 419 (833 мг, 1,73 ммоль) в DMF. Суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин виливали в льодяну воду, фільтрували, фільтраційний осад промивали водою та PE, сушили з одержанням неочищеного продукту у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищений продукт розчиняли в метанолі та THF, охолоджували до -5 °С, по краплинах додавали LiOH (15 мл), суміш збовтували протягом 1 години. В реакційний розчин додавали 100 мл води, екстрагували за допомогою DCM (50 мл × 4), промивали сольовим розчином, сушили безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляли з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (DCM:MeOH=100:1~50:1), промивали 5 мл EA та 1 мл метанолу з одержанням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (145 мг). MS (маса/заряд) = 499 (M+H)⁺.

Сполуки 507 та 508

(S)-6-((7-(4-(1-(Метилсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-3-он та (R)-6-((7-(4-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)феніл)піrido[4,3-b]піразин-5-іламіно)метил)морфолін-3-он



Рацемічну сполуку 501 розділяли хіральною HPLC із отриманням оптично чистих енантіомерів сполук 507 та 508 (умови HPLC: колонка: CHIRALPAK IA 0,20 × 25 см; рухома фаза: CH₃CN/EtOH=90/10; об'ємна швидкість потоку = 10,0 мл/хв.; детектор: UV 254 нм).
 5 Перший елюент (сполука 507, R_f=9,759 хв.) складав 100 % ee, MS (маса/заряд): 497 (M+H)⁺, і другий елюент (сполука 508, R_f=10,916 хв.) складав 100 % ee, MS (маса/заряд): 497 (M+H)⁺.

Приклад 2

Ферментативний аналіз

Аналіз кінази Syk виконували *in vitro* з використанням Kit-Tyr 2 Peptide (Invitrogen, № за каталогом PV3191) та в 384-лунковому аналітичному планшеті. Всі реакції (40 мкл) починали шляхом додавання 0,8 мкл тестової сполуки в 100 % розчині DMSO, 10 мкл субстратної суміші кінази та пептиду або розчину фосфо-пептиду (Invitrogen, № за каталогом PV3192, розведеного 1,33х кіназним буфером), 5 мкл розчину АТФ (100 мкМ) або 1,33х кіназного буфера (Invitrogen, № за каталогом PV3189, 5х, розведений дистильованою водою), 4,2 мкл дистильованої води.
 15 Вміст 384-лункового аналітичного планшета (Corning, № за каталогом 3575) перемішували та інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім в кожну лунку додавали по 10 мкл Development Solution (одержаного шляхом розведення Development Reagent A (№ за каталогом PV3297) до 1/32 за допомогою Development Buffer (№ за каталогом PV3127)), перемішували та інкубували при кімнатній температурі протягом ще 1 години. Потім реакції зупиняли шляхом додавання 10 мкл стоп-реагенту (Invitrogen, № за каталогом PV3094) та планшет зчитували за допомогою Wallac 1420 VICTOR³ Multilabel Counter (PerkinElmerTM) при 445 нм та 520 нм флуоресценції. Всі сполуки тестували при 8 концентраціях (від 1 мкМ до 0,0003 мкМ) з використанням схеми серійних розведень 1:3.

Нижче представлені значення IC₅₀ для деяких сполук.

25 IC₅₀: ферментативна активність

Значення IC₅₀ сполук 1, 3, 9, 10, 12, 19, 21, 22, 26, 30, 32, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 44, 46, 47, 48, 52, 53, 54, 55, 59, 60, 61, 63, 64, 67, 70, 71, 73, 74, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 90, 93, 94, 96, 99, 102, 103, 104, 105, 107, 109, 110, 111, 112, 114, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 127, 128, 129, 130, 134, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 146, 156, 157, 158, 173, 179, 185, 186, 200, 205, 208, 213, 215, 216, 217, 218, 219, 221, 225, 226, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 251, 253, 254, 264, 265, 266, 267, 269, 270, 272, 273, 274, 275, 276, 278, 279, 280, 281, 285, 286, 287, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 300, 301, 302, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 332, 333, 340, 346, 347, 362, 368, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 392, 394, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 455, 456, 458, 459, 460, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 473, 474, 475, 476, 479, 480, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 493, 494, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 510, 511, 512 знаходилися в діапазоні від 0,001 до менше 0,1 мкМ.

Значення IC₅₀ сполук 4, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 27, 28, 31, 37, 39, 43, 45, 49, 57, 65, 66, 68, 69, 72, 75, 76, 84, 88, 89, 91, 92, 95, 97, 98, 100, 101, 106, 108, 115, 124, 135, 138, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 172, 174, 175, 176, 177, 180, 188, 191, 194, 195, 196, 198, 201, 202, 203, 204, 206, 207, 209, 210, 211, 212, 214, 220, 222, 223, 224, 227, 234, 242, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 268, 271, 277, 283, 284, 288, 299, 303, 304, 325, 326, 327, 328, 337, 339, 341, 342, 343, 344, 348, 349, 350, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 360, 361, 363, 364, 369, 373, 375, 378, 379, 391, 393, 395, 452, 453, 454, 457, 461, 471, 472, 477, 478, 482, 483, 484, 491, 492, 495, 496, 509 складали від 0,1 мкМ до менше 1 мкМ.

50 Приклад 3

Аналізи на клітинах

Для визначення індукованої IgE секреції бета-гексозамінідази клітини RBL-2H3 (SIBS) висівали в 96-лункові планшети з розрахунку 4×10⁴ клітин на лунку, інкубували в середовищі MEM з 15 % FBS та глутаміном (2 нМ) протягом 4 годин та сенсibiliзували за допомогою 0,5

мкг/мл SPE-7 протягом ночі. Клітини промивали 3 рази буфером Тіроде та інкубували протягом 20 хвилин при 37 °С, 5 % CO₂ в присутності тестової сполуки в різних концентраціях або за її відсутності. Клітини стимулювали додаванням в кожну лунку 10 мкл розчину DNP-BSA (150 нг/мл) та інкубували протягом 45 хвилин при 37 °С, 5 % CO₂. Потім відбирали 45 мкл супернатанту та інкубували зі 100 мкл 1 мМ 4-нітрофеніл-N-ацетил-β-D-глюкозамініду (Sigma, № за каталогом N9376), який розводили в 0,05 М цитратному буфері (pH 4,5), протягом 1,5 години при 37 °С. Реакції гасили додаванням 185 мкл 0,05 М натрій-карбонатного буфера (pH 10,0). Планшети зчитували при 405 нм на Multiskan (МК 3).

Значення IC₅₀ сполук 1, 3, 12, 19, 21, 22, 30, 32, 35, 44, 70, 77, 82, 93, 96, 99, 102, 104, 105, 107, 109, 110, 111, 114, 115, 116, 117, 123, 129, 130, 134, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 146, 155, 156, 157, 159, 163, 165, 173, 177, 188, 196, 200, 205, 208, 213, 215, 216, 217, 218, 219, 221, 226, 229, 230, 231, 232, 233, 235, 236, 237, 239, 240, 247, 250, 251, 254, 255, 264, 265, 266, 267, 269, 272, 273, 274, 275, 276, 278, 279, 285, 286, 287, 289, 290, 291, 292, 294, 295, 296, 297, 298, 300, 301, 302, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 323, 324, 332, 333, 340, 346, 347, 362, 368, 370, 371, 374, 376, 377, 380, 382, 383, 384, 385, 387, 388, 389, 390, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 405, 407, 411, 413, 414, 415, 416, 418, 419, 421, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 432, 433, 435, 437, 438, 439, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 455, 456, 460, 465, 466, 467, 469, 470, 473, 474, 476, 477, 479, 485, 486, 488, 489, 490, 497, 498, 499, 501, 504, 505, 511 знаходилися в діапазоні від 0,001 до менше 0,1 мкМ.

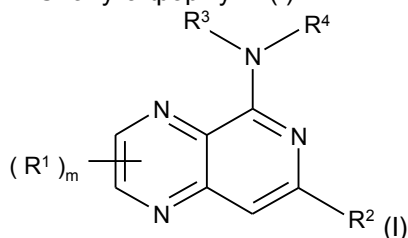
Значення IC₅₀ сполук 4, 9, 10, 13, 15, 17, 18, 23, 24, 25, 26, 28, 33, 37, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 52, 54, 55, 60, 63, 67, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 94, 95, 97, 98, 100, 103, 106, 108, 112, 119, 120, 121, 122, 124, 127, 128, 135, 138, 144, 147, 148, 149, 150, 151, 158, 160, 161, 162, 164, 166, 167, 168, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 187, 194, 197, 199, 220, 222, 223, 225, 228, 234, 238, 241, 253, 259, 260, 261, 270, 280, 281, 293, 303, 322, 372, 373, 381, 386, 401, 403, 404, 406, 408, 409, 410, 412, 417, 420, 434, 440, 441, 458, 462, 463, 464, 468, 475, 487, 493, 494, 500, 502, 503, 506, 510, 512 складали від 0,1 мкМ до менше 1 мкМ.

Для визначення індукованого IgE фосфорилування LAT зі стегна самок мишей BALB/C (віком 6-8 тижнів) виділяли тучні клітини кісткового мозку (BMMC) та культивували в середовищі RPMI 1640 з 10 % FBS, L-глутаміном (2 нМ) та IL-3 (10 нг/мл) протягом 4-6 тижнів. BMMC залишали в RPMI 1640 з 10 % FBS, L-глутаміном (2 нМ), але без IL-3, на всю ніч. Клітини сенсibiliзували за допомогою 1 мкг/мл SPE-7 (1×10^7 клітин/мл) протягом 4 годин. Клітини промивали 3 рази буфером Тіроде та висівали в 96-лункові планшети (3×10^5 /лунку). Потім клітини інкубували протягом 20 хвилин при 37 °С, 5 % CO₂ в присутності тестової сполуки в різних концентраціях або за її відсутності. Клітини стимулювали додаванням в кожну лунку 10 мкл розчину DNP-BSA (100 нг/мл) та інкубували протягом 5 хвилин при 37 °С, 5 % CO₂. Центрифугували планшети та видаляли середовище. Потім в кожну лунку планшетів додавали по 80 мкл 1х буфера для лізису клітин, та їх заморожували при -80 °С протягом ночі. В кожну лунку нових 96-лункових планшетів додавали по 100 мкл 1 мкг/мл поліклонального антитіла проти LAT (Abcam, розведеного в PBS) та інкубували при RT протягом ночі. Після промивання за допомогою промивального розчину з розрахунку 200 мкл/лунку планшети блокували додаванням в кожну лунку по 200 мкл PBS, що містить 1,0 % BSA, та інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин. В планшети додавали по 50 мкл клітинного лізату, розведеного 50 мкл розріджувачів зразка, та інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після промивання додавали детекторне антитіло проти фосфотирозину, кон'юговане з HRP (R&D, розведене в PBS з 0,1 % BSA, 1:2000), та планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після промивання в кожну лунку додавали по 100 мкл TMB та планшети залишали на 20 хв. у темряві. Реакцію зупиняли додаванням 100 мкл стоп-буфера. Планшети зчитували при 450 нм та 570 нм на Multiskan (МК3).

Значення IC₅₀ сполук 1, 3, 10, 12, 32, 35, 44, 70, 71, 77, 81, 82, 93, 94, 96, 99, 104, 105, 107, 116, 117, 134, 137, 140, 156, 159, 160, 161, 163, 181, 184, 185, 188, складали від 0,1 мкМ до менше 1 мкМ.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль або їх суміші в довільному співвідношенні, де

R^1 являє собою водень або C_1 - C_6 алкіл,

R^2 являє собою феніл, бензо[d][1,3]діоксоліл, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл або 5-10-членний гетероарил, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N і O, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-C(O)R^9$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^9$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-S(O)_nNR^5R^6$,

C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, $-OH$, $-OC_1-C_4$ алкілу, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкілу), $-N(C_1-C_4$ алкіл)(C_1-C_4 алкілу), $-C(O)N(C_1-C_4$ алкіл)(C_1-C_4 алкілу) або 5-8-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщеного $-SO_2(C_1-C_4$ алкілом),

C_3 - C_6 циклоалкіл,

5-8-членний гетероцикл, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщений одним, двома або трьома групами, вибраними з галогену, $-OH$, C_1 - C_4 алкілу, $-C_1$ - C_4 алкіл- OH , кетогрупи(оксо), $-C(O)C_1-C_4$ алкілу, $-C(O)C_3-C_6$ циклоалкілу, $-C(O)C_3-C_6$ циклоалкіл- CN , $-C(O)C_3-C_6$ циклоалкілгалогену, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$ алкілу), $-C(O)N(C_1-C_4$ алкіл)(C_1-C_4 алкілу), $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- OH , $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- $O(C_1-C_4$ алкілу), $-C(O)C_1-C_4$ галогеналкілу, $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- CN , $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- $C(O)NH_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- C_3-C_6 циклоалкілу, $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)-оксетану, $C(O)$ -фуранілу, $-C(O)$ -тетрагідрофуранілу, $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- $SO_2(C_1-C_4$ алкілу), $-O(C_1-C_4$ алкіл)- OH , $-SO_2(C_1-C_4$ алкілу), $-SO_2NH(C_1-C_4$ алкілу), $-SO_2(C_1-C_4$ алкіл)(C_1-C_4 алкілу), $-SO_2C_3-C_6$ циклоалкілу, $-N(C_1-C_4$ алкіл) $C(O)(C_1-C_4$ алкілу), та

5-6-членний гетероарил, який містить 1-2 атоми азоту, необов'язково заміщений C_1 - C_4 алкілом, R^3 і R^4 незалежно вибрані з водню, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, 1,3-дигідроізобензофуранілу та 5-6-членного гетероциклу, який містить 1 атом азоту, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, $-NR^5R^6$, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_nNR^5R^6$, C_1 - C_6 алкілу, C_3 - C_6 циклоалкілу, 5-6-членного гетероарила, який містить 1-2 атоми азоту, та

4-7-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщеного однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, кетогрупи(оксо), C_1 - C_4 алкілу, $-C_1$ - C_4 алкіл- OH , $-C_1$ - C_4 галогеналкілу, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$ алкілу), $-C(O)N(C_1-C_4$ алкіл)(C_1-C_4 алкілу), $-C(O)C_1-C_4$ алкілу, $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- C_3 - C_6 циклоалкілу, $-C(O)C_3-C_6$ циклоалкілу, $-C(O)C_1-C_4$ галогеналкілу, $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- CN , $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- OH , $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- $O(C_1-C_4$ алкілу), $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл) $N(C_1-C_4$ алкілу) $_2$, $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- $SO_2(C_1-C_4$ алкілу), $-C(O)(C_1-C_4$ алкіл)- C_3-C_6 циклоалкілу, $-SO_2(C_1-C_4$ алкілу), $-SO_2(C_1-C_4$ галогеналкілу), $-SO_2C_3-C_6$ циклоалкілу, $-SO_2NH_2$ та піримідинілу,

або R^3 і R^4 разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 5-10-членне моноциклічне, злине біциклічне або спіроциклічне кільце, що необов'язково містить 1 додатковий атом азоту, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з $-NR^5R^6$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_nR^8$, $-NR^5C(O)NR^{10}R^{11}$, та

C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений гідроксидом, аміно, $-NHSO_2(C_1-C_4$ алкілом), $-NH(C_1-C_4$ алкілом), $-N(C_1-C_4$ алкіл)(C_1-C_4 алкілом) або $-NHC(O)NH_2$,

m дорівнює 0 або 1,

n дорівнює 2,

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з водню, C_1 - C_6 алкілу та 6-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N і O, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкілсульфонілу, C_1 - C_6 алкілацилу, 6-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми,

вибрані з N і O, аміно, необов'язково заміщеного C₁-C₄алкілом, та амід, необов'язково заміщеного C₁-C₄алкілом.

2. Сполука за п. 1 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹ являє собою водень.

3. Сполука за п. 1 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де m дорівнює 1.

4. Сполука за п. 1 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R² являє собою феніл, який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -C(O)R⁹, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)_nR⁸, -S(O)_nNR⁵R⁶,

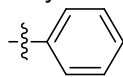
C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, -OH, -OC₁-C₄алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₄алкілу), -N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу) або 5-8-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщеного -SO₂(C₁-C₄алкілом),

5-8-членний гетероцикл, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, -OH, C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄алкіл-OH, кетогрупи(оксо), -C(O)C₁-C₄алкілу, -C(O)C₃-C₆циклоалкілу, -C(O)C₃-C₆циклоалкіл-CN, -C(O)C₃-C₆циклоалкілгалогену, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)(C₁-C₄алкіл)-OH, -C(O)(C₁-C₄алкіл)-O(C₁-C₄алкілу), -C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -C(O)(C₁-C₄алкіл)-CN, -C(O)(C₁-C₄алкіл)-C(O)NH₂, -C(O)(C₁-C₄алкіл)C₃-C₆циклоалкілу, -C(O)(C₁-C₄алкіл)-оксетану, C(O)-фуранілу, -C(O)-тетрагідрофуранілу, -C(O)(C₁-C₄алкіл)-SO₂(C₁-C₄алкілу), -O(C₁-C₄алкіл)-OH, -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂NH(C₁-C₄алкілу), -SO₂(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -SO₂C₃-C₆циклоалкілу, -N(C₁-C₄алкіл)C(O)(C₁-C₄алкілу), та

5-6-членний гетероарил, який містить 1-2 атоми азоту, який необов'язково заміщений C₁-C₄алкілом.

5. Сполука за п. 4 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R² являє собою феніл, який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -C(O)R⁹, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)_nR⁸, -S(O)_nNR⁵R⁶, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, трет-бутилу, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, піразолілу та імідазолілу, де вказані метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил та трет-бутил необов'язково заміщені однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу) або піперидилу, необов'язково заміщеного -SO₂(C₁-C₄алкілом), вказані піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, гомоморфолініл та тіоморфолініл необов'язково заміщені однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, -OH, C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄алкіл-OH, -C(O)C₁-C₄алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂NH(C₁-C₄алкілу), -SO₂(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу) або -N(C₁-C₄алкіл)C(O)(C₁-C₄алкілу), вказані піразоліл та імідазоліл необов'язково заміщені C₁-C₄алкілом.

6. Сполука за п. 4 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші у довільному співвідношенні, або принаймні одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R² являє



собою феніл, який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з -S(O)_nR⁸, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)_nR⁸, -S(O)_nNR⁵R⁶ піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, піразолілу та імідазолілу, де вказані піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, гомоморфолініл та тіоморфолініл необов'язково заміщені однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, -OH, C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄алкіл-OH, -C(O)C₁-C₄алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂NH(C₁-C₄алкілу), -SO₂(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу) або -N(C₁-C₄алкіл)C(O)(C₁-C₄алкілу), вказані піразоліл та імідазоліл необов'язково заміщені C₁-C₄алкілом.

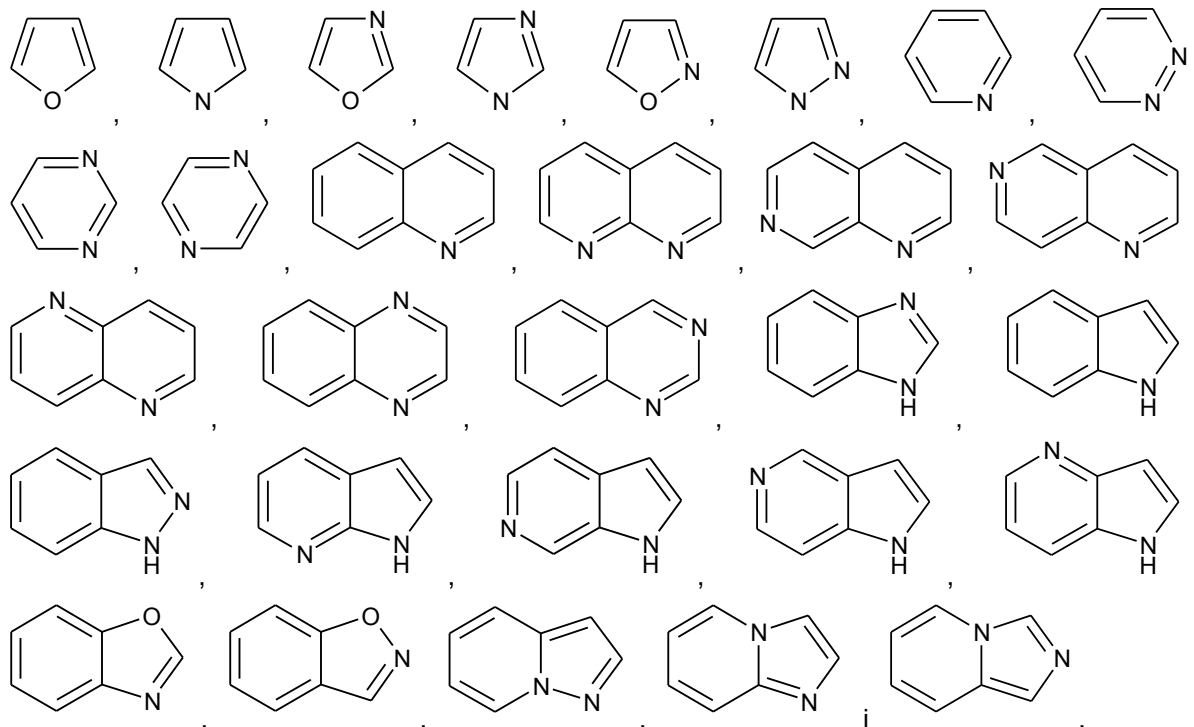
7. Сполука за п. 1 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші у довільному співвідношенні, або принаймні одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R² являє собою 5-10-членний гетероарил, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N і O, який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, -OH, -OC₁-C₄алкілу, -NH₂, -NH(C₁-C₄алкілу), -N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу) або -C(O)N(C₁-

C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу),

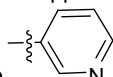
C₃-C₆циклоалкіл, та

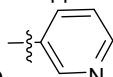
5-8-членний гетероцикл, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, -OH, C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄алкіл-OH, -C(O)C₁-C₄алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂NH(C₁-C₄алкілу), -SO₂(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -N(C₁-C₄алкіл)C(O)(C₁-C₄алкілу).

8. Сполука за п. 1 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R² незалежно вибраний з



9. Сполука за п. 8 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R²



являє собою , який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу та трет-бутилу, піролідинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, діазепанілу, де вказані метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил та трет-бутил необов'язково заміщені однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, -OH, -OC₁-C₄алкілу, N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу) або піперидилу, необов'язково заміщеного -SO₂(C₁-C₄алкілом),

вказані піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, гомоморфолініл та діазепаніл необов'язково заміщені однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, -OH, C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄алкіл-OH, -C(O)C₁-C₄алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂NH(C₁-C₄алкілу), -SO₂(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу) або -N(C₁-C₄алкіл)C(O)(C₁-C₄алкілу).

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ і R⁴ незалежно вибрані з водню, C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, фенілу та 5-6-членного гетероциклу, який містить 1 атом азоту, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -C(O)OR⁷, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_nNR⁵R⁶, C₃-C₆циклоалкілу, 5-6-членного гетероарила, який містить 1-2 атоми азоту, та

4-7-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщеного однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄алкіл-OH, -C₁-C₄галогеналкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-

C₄алкілу), -C(O)C₁-C₄алкілу, -C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂(C₁-C₄галогеналкілу), -SO₂NH₂ та піримідинілу,

або R³ і R⁴ разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 5-10-членне моноциклічне, злине біциклічне або спіроциклічне кільце, що необов'язково містить 1 додатковий атом азоту, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з -NR⁵R⁶, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)_nR⁸, -NR⁵C(O)NR¹⁰R¹¹ та C₁-C₆алкілу, необов'язково заміщеного гідроксилом, аміно, -NHSO₂(C₁-C₄алкілом) або -NH(C₁-C₄алкілом).

11. Сполука за п. 10 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ і R⁴ незалежно вибрані з водню, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу та трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, циклогексенілу, фенілу, бензофурилу, піролідинілу, тетрагідрофурилу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу та оксазепанілу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁷, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_nNR⁵R⁶, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклопентенілу, циклогексилу, циклогексенілу, піролідинілу, тетрагідрофурилу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, гомоморфолінілу, тіоморфолінілу, діазепанілу та оксазепанілу,

або R³ і R⁴ разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 5-10-членне моноциклічне, злине біциклічне або спіроциклічне кільце, що необов'язково містить 1 додатковий атом азоту, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)_nR⁸, -NR⁵C(O)NR¹⁰R¹¹, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу та трет-бутилу.

12. Сполука за п. 10 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ і R⁴ незалежно вибрані з водню та C₁-C₆алкілу, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -C(O)OR⁷, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_nNR⁵R⁶, C₃-C₆циклоалкілу, 5-6-членного гетероарилу, який містить 1-2 атоми азоту, та

4-7-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщеного однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄алкіл-ОН, -C₁-C₄галогеналкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)C₁-C₄алкілу, -C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂(C₁-C₄галогеналкілу), -SO₂NH₂ та піримідинілу.

13. Сполука за п. 10 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁴ являє собою H, а R³ являє собою C₁-C₆алкіл, який необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з C₃-C₆циклоалкілу, 5-6-членного гетероарилу, який містить 1-2 атоми азоту, та 4-7-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄алкіл-ОН, -C₁-C₄галогеналкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)C₁-C₄алкілу, -C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂(C₁-C₄галогеналкілу), -SO₂NH₂ та піримідинілу.

14. Сполука за п. 10 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ і R⁴, разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 5-7-членне моноциклічне кільце, що необов'язково містить 1 додатковий атом азоту, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з -NH₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -NHC(O)NH₂, та C₁-C₆алкілу, необов'язково заміщеного гідроксилом, аміно, -NHSO₂(C₁-C₄алкілом) або -NH(C₁-C₄алкілом).

15. Сполука за п. 10 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери, або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ і R⁴ разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 7-10-членне злине біциклічне кільце, що необов'язково містить 1 додатковий атом азоту.

16. Сполука за п. 10 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ і R⁴ разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 7-10-членне спіроциклічне кільце, що необов'язково містить 1 додатковий атом азоту.

17. Сполука за п. 1 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де

R¹ являє собою водень або C₁-C₆алкіл,

- R^2 являє собою феніл або 5-10-членний гетероарил, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N і O, кожний з яких необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з -S(O)_nR⁸, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁹, -NR⁵S(O)_nR⁸, -S(O)_nNR⁵R⁶, C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з -OH, -OS₁-C₄алкілу, -NH(C₁-C₄алкілу), -N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу),
- 5 5-8-членний гетероцикл, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, -OH, C₁-C₄алкілу, -C₁-C₄алкіл-OH, -C(O)C₁-C₄алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу),
- 10 -C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -SO₂(C₁-C₄алкілу), -SO₂NH(C₁-C₄алкілу), -SO₂(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), та
- 5-6-членний гетероарил, який містить 1-2 атоми азоту, необов'язково заміщений C₁-C₄алкілом, R³ і R⁴ незалежно вибрані з водню, C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероциклу, який містить 1 атом азоту, кожний з яких, за винятком водню, необов'язково
- 15 заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -C(O)OR⁷, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_nNR⁵R⁶, C₁-C₆алкілу, C₃-C₆циклоалкілу, 5-6-членного гетероарилу, який містить 1-2 атоми азоту, 4-7-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄алкілу), -C(O)N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілу), -C(O)C₁-C₄алкілу, -
- 20 C(O)C₁-C₄галогеналкілу, -SO₂(C₁-C₄алкілу) та -SO₂NH(C₁-C₄алкілу), або R³ і R⁴ разом з атомом N, до якого вони приєднуються, можуть утворювати 5-10-членне моноциклічне, злине біциклічне або спіроциклічне кільце, що необов'язково містить 1 додатковий атом азоту, яке необов'язково заміщене однією або декількома групами, вибраними з галогену, -NR⁵R⁶, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)NR¹⁰R¹¹, C₁-C₆алкілу, необов'язково
- 25 заміщеного гідроксилу, аміно, -NHSO₂(C₁-C₄алкілом), -NH(C₁-C₄алкілом) або -N(C₁-C₄алкіл)(C₁-C₄алкілом), m дорівнює 1, n дорівнює 2.
18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибрані з водню та 6-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N і O, та C₁-C₆алкілу, необов'язково заміщеного однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁-C₆алкоксилу, C₁-C₆алкілсульфонілу, C₁-C₆алкілацилу, 6-членного гетероциклу, який містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N і O, аміно, необов'язково заміщеного C₁-C₄алкілом, та аміду, необов'язково заміщеного C₁-C₄алкілом.
19. Сполука, вибрана з наступних сполук:

1		238		174	
2		239		175	

3		240		176	
4		241		177	
5		242		178	
6		243		179	
7		244		365	
8		245		366	

9		246		367	
10		247		181	
11		248		183	
12		249		185	
13		250		187	
14		251		189	
15		252		191	

16		253		186	
17		254		187	
18		255		188	
19		256		189	
20		257		190	
21		258		191	
22		259		192	

23		260		193	
24		261		194	
25		262		195	
26		263		196	
27		264		197	
28		265		198	
29		266		199	

30		267		509	
31		268		232	
32		269		233	
33		270		368	
34		271		369	
35		272		370	
36		273		371	

37		274		372	
38		275		373	
39		276		374	
40		277		375	
41		278		376	
42		279		377	
43		280		378	

44		281		379	
45		282		380	
46		283		381	
47		284		382	
48		285		383	
49		286		384	
50		287		385	
51		288		386	

52		289		387	
53		290		388	
54		500		389	
55		502		390	
56		503		391	
57		513		392	
58		515		393	
59		516		394	

60		145		395	
61		146		396	
62		147		397	
63		148		398	
64		149		399	
65		322		400	

66		323		401	
67		324		402	
68		325		403	
69		326		404	
70		327		405	
71		328		406	
72		329		407	

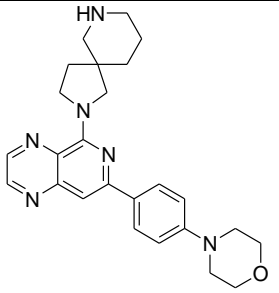
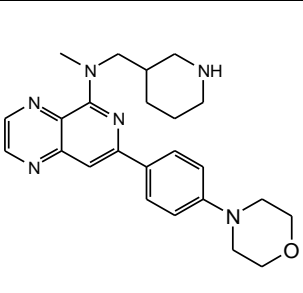
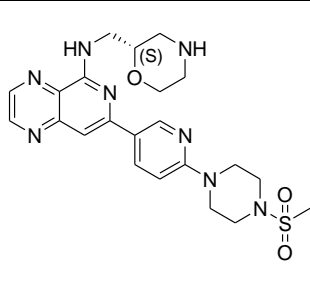
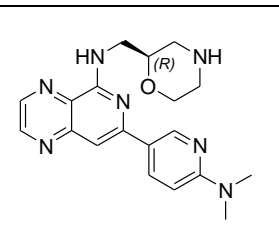
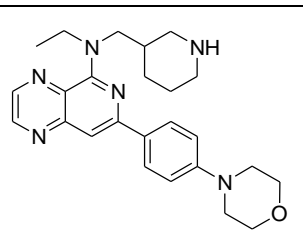
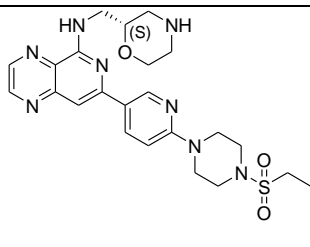
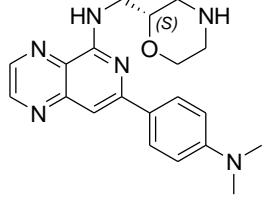
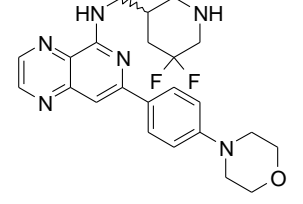
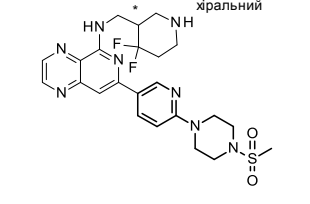
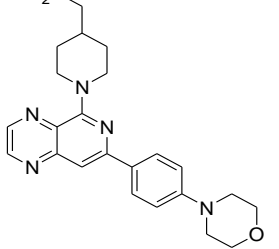
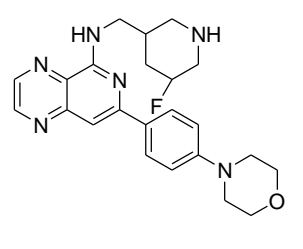
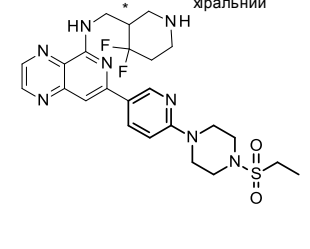
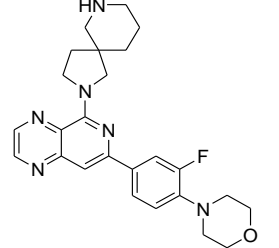
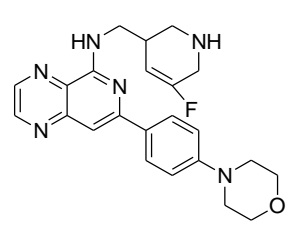
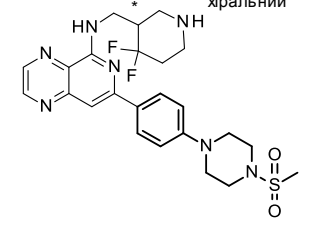
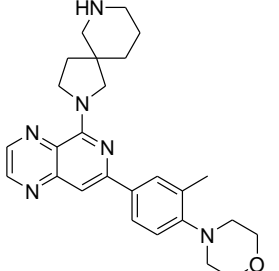
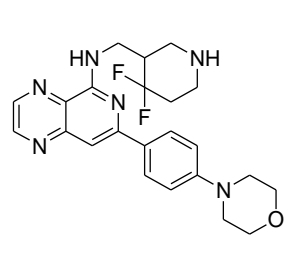
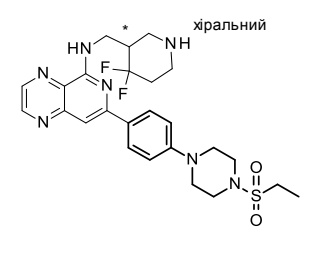
73		330		408	
74		331		409	
75		332		410	
76		333		411	
77		334		412	
78		335		413	
79		336		414	

80		337		415	
81		338		416	
82		339		417	
83		340		418	
84		341		419	
85		342		420	
86		343		421	

87		344		422	
88		345		423	
89		346		424	
90		465		425	
91		510		426	
92		150		427	

93		151		428	
94		347		429	
95		348		430	
96		349		431	
97		350		432	
98		351		433	

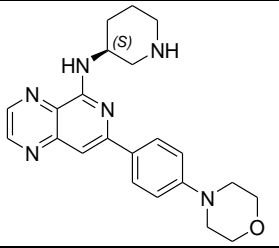
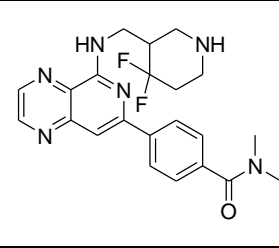
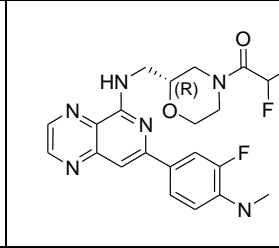
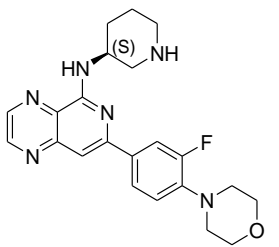
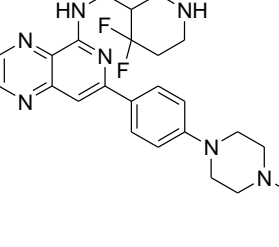
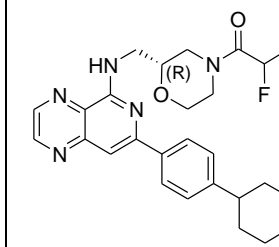
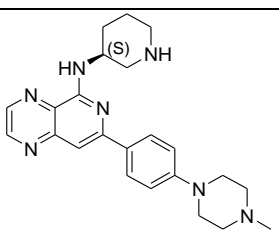
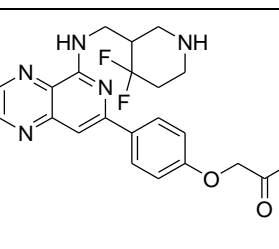
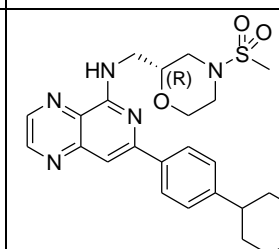
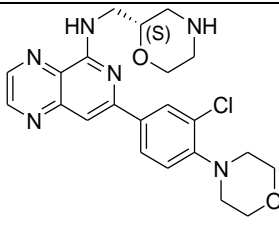
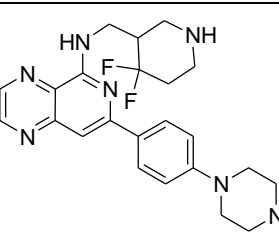
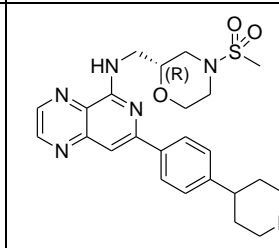
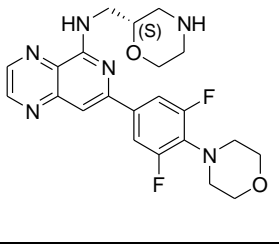
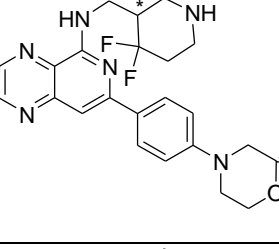
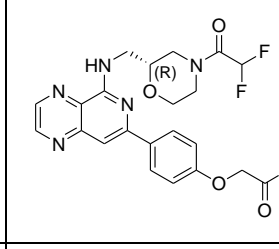
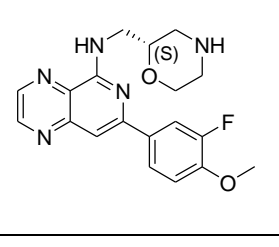
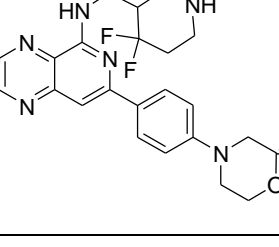
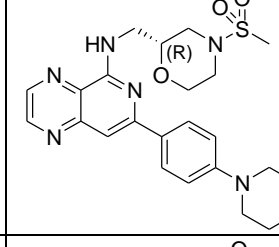
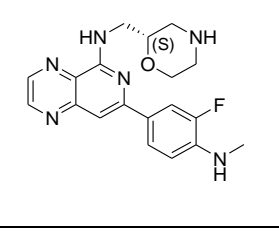
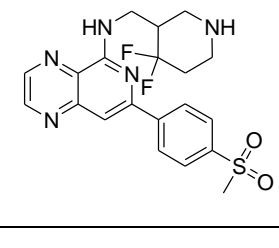
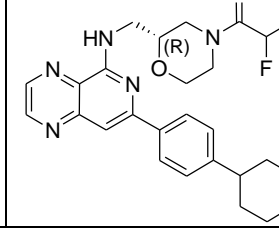
99		352		434	
100		353		435	
101		354		436	
102		355		437	
103		356		438	
104		152		439	

105		153		440	
106		154		441	
107		155		442	
108		156		443	
109		157		444	
110		200		445	

111		201		446	
112		202		447	
113		203		448	
114		204		495	
115		205		497	
116		206		498	
117		207		499	

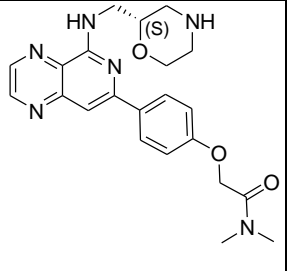
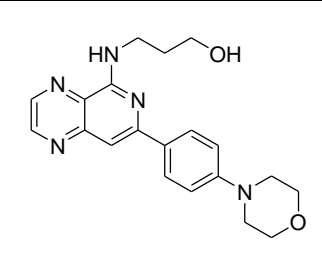
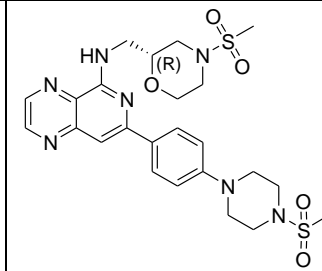
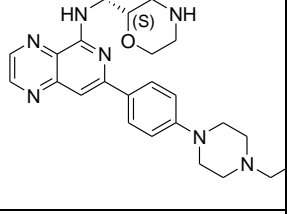
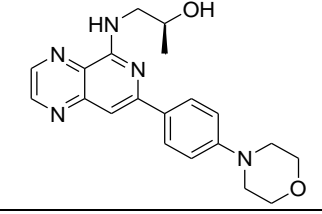
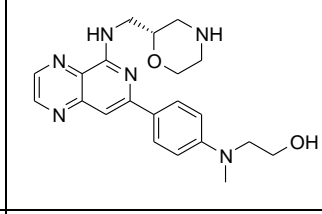
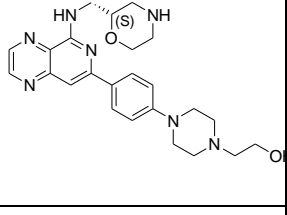
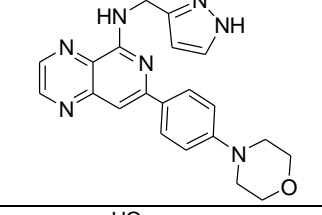
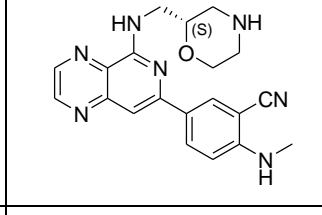
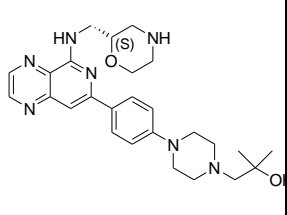
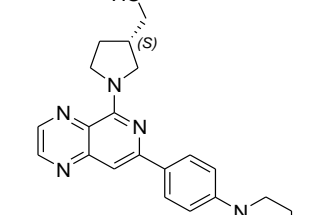
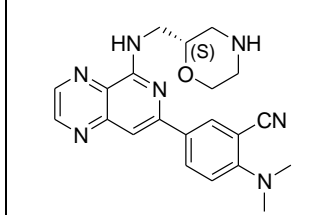
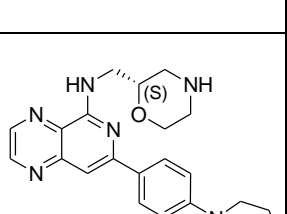
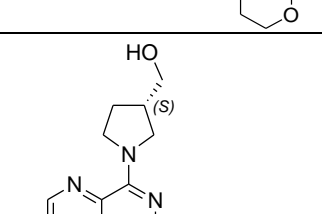
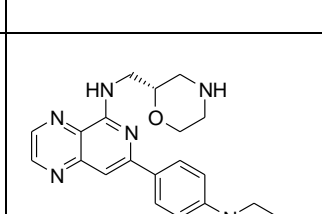
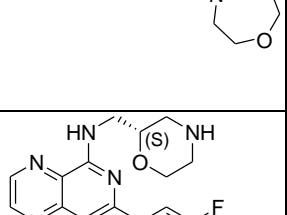
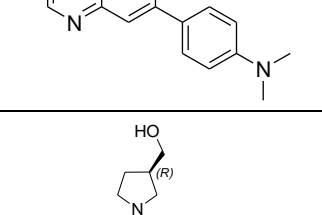
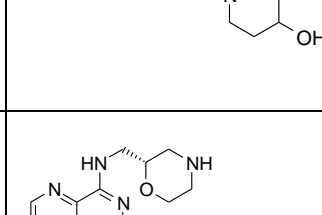
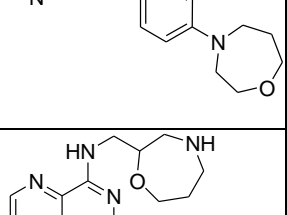
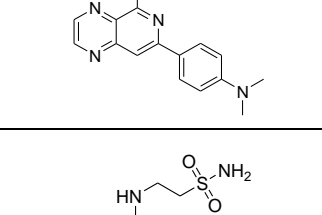
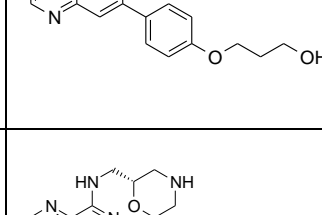
118		291		504	
119		292		505	
120		293		506	
121		294		511	
122		295		512	
123		296		449	
124		297		450	

125		298		451	
126		299		452	
127		300		453	
128		301		454	
129		302		455	
130		303		456	

131		304		457	
132		305		458	
133		306		459	
134		307		460	
135		308		461	
136		309		462	
137		310		463	

138		311		464	
139		312		471	
140		313		488	
141		314		489	
142		315		490	
143		316		501	
144		317		514	

208		318		466	
209		319		467	
210		320		468	
211		321		469	
212		158		470	
213		159		491	

214		160		492	
215		161		472	
216		162		473	
217		163		474	
218		164		475	
219		165		476	
220		166		477	

221		167		478	
222		168		479	
223		169		493	
224		170		494	
225		171		480	
226		172		481	
227		357		482	

228		358		483	
229		359		484	
230		360		485	
231		361		486	
234		362		487	
235		363		496	

236		364		507	
237		173		508	

або її рацемічна суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одна її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Фармацевтична композиція, яка має властивості інгібітора Syk і яка містить щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-19 або її рацемічну суміш, енантіомери, діастереомери або їх суміші в довільному співвідношенні, або щонайменше одну її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

21. Фармацевтична композиція для лікування опосередкованого кіназою Syk захворювання, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) за п. 1 та фармацевтично прийнятний наповнювач.

22. Лікарський препарат для лікування опосередкованого кіназою Syk захворювання, де лікарський препарат містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) за п. 1.

23. Застосування сполуки формули (I) за п. 1 у виготовленні лікарського препарату для лікування опосередкованого Syk захворювання у суб'єкта, який цього потребує.

24. Спосіб інгібування кінази Syk, який включає етап, на якому в систему або суб'єкту, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) за п. 1.

25. Спосіб лікування опосередкованого Syk захворювання, який включає етап, на якому суб'єкту, який цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) за п. 1.

26. Спосіб за п. 25, де захворюванням є запальне захворювання, алергічне захворювання, захворювання, пов'язане з клітинною проліферацією, аутоімунне захворювання або цитопенія.

27. Спосіб за п. 26, де захворюванням є алергічна астма, алергічний риніт, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, вовчак, системний червоний вовчак, лімфома, В-клітинна лімфома, Т-клітинна лімфома, лейкоз, мієлодиспластичний синдром, анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, панцитопенія або ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура.

28. Сполука для застосування у способі медичного лікування, де спосіб медичного лікування призначений для лікування опосередкованого кіназою Syk захворювання, при цьому захворювання вибрано з алергічної астми, алергічного риніту, ревматоїдного артрит, розсіяного склерозу, вовчака, системного червоного вовчака, лімфоми, В-клітинної лімфоми, Т-клітинної лімфоми, лейкозу, мієлодиспластичного синдрому, анемії, лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії, гранулоцитопенії, панцитопенії або ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, і де сполукою є сполука формули (I) за п. 1.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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