



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111150** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 43/00
C07D 519/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2012 10796**
(22) Дата подання заявки: **16.02.2011**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **11.04.2016**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2010-031899, 2010-131950**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **17.02.2010, 09.06.2010**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **JP, JP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.10.2012, Бюл.№ 19**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.04.2016, Бюл.№ 7**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/JP2011/053303, 16.02.2011**

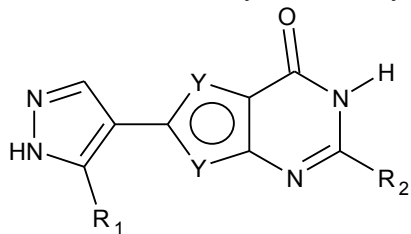
(72) Винахідник(и):
Хомма Місакі (JP),
Міязакі Тору (JP),
Огуро Юя (JP),
Курасава Осаму (JP)
(73) Власник(и):
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ
ЛІМІТЕД,
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)
(74) Представник:
Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
VANOTTI E ET AL.: "Cdc7 Kinase Inhibitors: Pyrrolopyridinones as Potential Antitumor Agents. 1. Synthesis and Structure-Activity Relationships", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 51, no. 3, 14 February 2008 (2008-02-14), pages 487-501
WO 2007/071621 A1 (PFIZER ITAL SRL, IT), 28.06.2007
WO 2007/068728 A2 (PFIZER ITAL SRL, IT), 21.06.2007
WO 2005/014572 A1 (PFIZER ITAL SRL), 17.02.2005
WO 2005/095386 A1 (CHIRON CORP [US]; LIN XIAODONG [US]; RICO ALICE [US]; WANG XIAOJING MI), 13.10.2005
US 2009/030196 A1 (WANG LE [US] ET AL.), 29.01.2009
WO 2007/068728 A2 (PFIZER ITALIA SRL [IT]; VANOTTI ERMES [IT]; MENICHINCHERI MARIA [IT]), 21.06.2007

UA 111150 C2

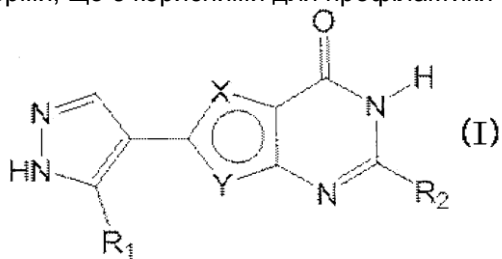
(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА ЯК ІНГІБІТОР ЦИКЛУ ПОДІЛУ КЛІТИНИ 7, ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЩО ЇЇ МІСТИТЬ, ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ТА СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ ЦИКЛУ КЛІТИННОГО ПОДІЛУ 7 ТА ПРОФІЛАКТИКИ АБО ЛІКУВАННЯ РАКУ У ССАВЦЯ

(57) Реферат:

Сполука винаходу є придатною для профілактики або лікування раку.
Даний винахід стосується сполуки, представленої формулою (I):



де кожен символ формули є таким, як визначено в описі винаходу, або її солі або пролікарської форми, що є корисними для профілактики або лікування раку.



Галузь винаходу

[0001]

Даний винахід стосується гетероциклічних сполук та їх застосування. Зокрема, даний винахід стосується конденсованих гетероциклічних сполук, що мають сильну інгібувальну активність до циклу клітинного поділу 7 (Cdc7), що є корисним для профілактики або лікування раку, тощо, та їх застосування.

[0002]

Передумови винаходу

Характеристикою раку є аномальна проліферація клітин з пошкодженням механізмом контролю. Більшість ракових клітин ростуть більш швидко, ніж клітини нормальних тканин. У циклі поділу клітин, дуплікація хромосом є дуже суттєвою та реплікація ДНК на S фазі ретельно регулюється. Інгібування реплікації ДНК є ефективною терапією при лікуванні раку та, наприклад, інгібітори реплікації ДНК, такі як гідроксисечовина (HU), гемцитабін та активні метаболіти 5-фторурацилу, тощо широко використовуються як терапевтичні агенти проти раку у клінічній практиці.

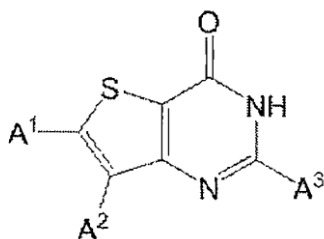
Cdc7 є еволюційно добре захищеною серин/треонін кіназою, та відіграє значну роль у ініціюванні реплікації ДНК (непатентний документ 1). Кіназна активність Cdc7 контролюється зв'язуванням з її активним партнером. З пізньої стадії фази G1 до фази S, Cdc7 утворює комплекс з Dbf4 (також відомим як ASK) та фосфорилує Cdc7 субстрат для контролювання переходу з фази G1 до фази S (непатентний документ 2). Більш того, нещодавні дослідження показали, що Cdc7 відіграє значну роль як у реплікації ДНК, так і у сигнальному шляху пошкодження ДНК (непатентний документ 3).

В останні роки, Cdc7 кіназі приділяють значну увагу як привабливій цілі при лікуванні раку. Надекспресія Cdc7 спостерігається у клінічних пухлинах, таких як рак молочної залози, рак товстого кишечника, рак легенів тощо, та багатьох ракових клітинних лініях (непатентний документ 4). У деяких ракових клітинних лініях, спостерігається збільшення числа копій хромосом активуючого фактору, Dbf4. Цікаво, що клітинна ракова лінія та нетрансформована лінія клітин фібробластів показали різні відповіді на пригнічення експресії Cdc7, використовуючи міРНК. Пригнічення експресії Cdc7 з використанням міРНК викликає затримку S фази в ракових клітинних лініях та апоптоз, в той час як в нормальних клітинах викликається пригнічення G1 фази у р53 активність-залежній манері (непатентний документ 5). Більш того, Cdc7 кіназа активується в клітинах при реплікаційному стресі, та апоптоз викликається збільшенням гідроксисечовини та етопозиду у Cdc7 даун-регульованих клітинах (непатентний документ 6). Таким чином, інгібітор Cdc7, як окремий агент або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами, є придатним для селективного лікування раку.

[0003]

Патентний документ 1 описує, як сполуку, що має інгібіторну активність кінази Pim, сполуку, представлену формулою

[0004]



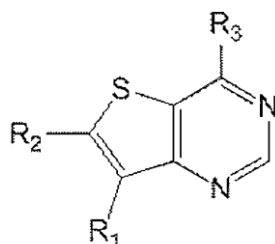
[0005]

де A¹ та A² кожен незалежно означають атом водню, R¹, R², R³, R⁴ або гідрокси тощо; A³ означає атом водню, R¹², R¹³, R¹⁴ або R¹⁵ тощо; R¹ означає феніл тощо; R² означає гетероарен тощо; R³ означає циклоалкіл тощо; R⁴ та R¹⁵ означають алкіл тощо; R¹² означає феніл тощо; R¹³ означає гетероарен тощо; R¹⁴ означає циклоалкіл тощо; та R¹⁵ означає алкіл тощо.

[0006]

Патентний документ 2 описує, як сполуку придатну для лікування хвороб, пов'язаних з тирозин-кіназою родини Src, сполуку, представлену формулою

[0007]

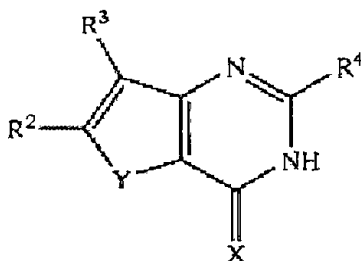


[0008]

де R_1 означає атом водню або алкіл тощо; R_2 означає атом водню або алкіл тощо; та R_3 означає атом водню, алкіл, донор водневого зв'язку або гідрозон поперечно зв'язаний з рецептором водневого зв'язку.

[0009]

Патентний документ 3 описує, як інгібітор протеїн-кінази сполуку, представлену формулою [0010]

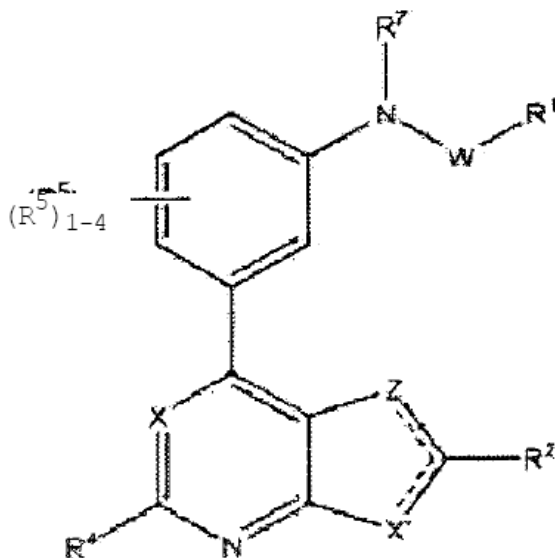


[0011]

де X означає атом кисню або атом сірки; Y означає атом кисню, атом сірки або $-NR^1-$; R^1 є R , CO_2R тощо; R означає атом водню або C_{1-6} аліфатичну групу тощо; R^2 є R , $N(R)_2$ тощо; R^3 є R або CN тощо; та R^4 є R , $N(R)_2$ тощо.

[0012]

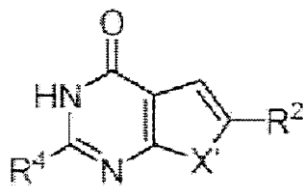
Патентний документ 4 описує, як сполуку, що має інгібіторну активність B-Raf кінази та є придатною для лікування раку, сполуку, представлену формулою [0013]



[0014]

де R^1 означає фенол або гетероцикл тощо; R^2 означає атом водню або гетероарил тощо; R^4 означає атом водню або C_{1-8} алкіл тощо; R^5 означає атом водню або нітро групу тощо; R^7 означає C_{1-8} алкіл тощо; X означає атом азоту тощо; X' означає атом сірки або $=C(R^3)-$ тощо, та Z означає атом сірки або $=C(R^3)-$, та тільки один з X' та Z означають $=C(R^3)-$; та - - - означає простий або подвійний зв'язок; а також описує сполуку, представлену формулою

[0015]



[0016]

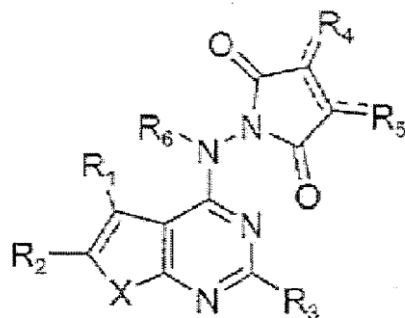
де кожен символ є таким як зазначено вище.

5

[0017]

Патентний документ 5 описує, як сполуку, що має інгібіторну активність ІКВ кінази β та є придатною для лікування таких хвороб як рак тощо, сполуку, представлену формулою

[0018]



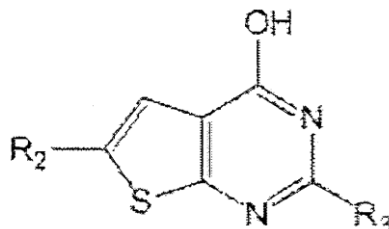
10

[0019]

де X означає атом сірки тощо; R_1 означає атом водню або C_{1-10} алкіл тощо; R_2 означає атом водню або C_{5-20} гетероарил тощо; R_3 означає атом водню або C_{1-10} алкіл тощо; R_4 та R_5 кожен означають атом водню або C_{1-5} алкіл тощо; R_6 означає атом водню або C_{1-5} алкіл тощо; та - - - означає простий або подвійний зв'язок, а також описує сполуку, представлену формулою

15

[0020]



[0021]

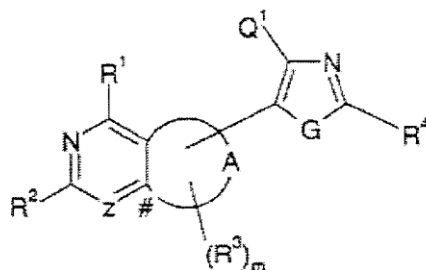
де кожен символ є таким як зазначено вище.

[0022]

20

Патентний документ 6 описує, як сполуку, що має інгібіторну активність на Tie2 рецепторну тирозин-кіназу, та є цінною при лікуванні таких станів як рак тощо, сполуку, представлену формулою

[0023]



25

[0024]

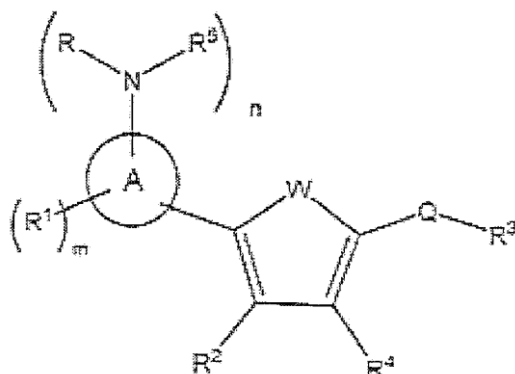
де А утворює разом із атомом вуглецю, який до нього приєднано, конденсоване 5-членне гетероарильне кільце, де вищевказане гетероарильне кільце містить 1 або 2 гетероатоми,

вибрані з O, N та S; 5-членне кільце, що містить G, приєднане до кільця, утвореного A у мета-положенні по відношенню до атому вуглецю у голові містка, позначеного як # у формулі; G вибрано з O, S та NR⁵; Z є N тощо; Q¹ означає арил, гетероарил тощо; R¹ означає атом водню або атом галогену тощо; R² означає атом водню або аміно тощо; R³ є таким як незалежно визначено для R⁴ та R⁶, при умові, що R³ не є воднем та приєднаний до атому азоту A, R³ не є галогеном; R⁵ є таким як незалежно визначено для R⁴ та R⁶, при умові, що R⁵ не є галогеном; та R₄ та R₆ є однаковими або різними та кожен є воднем, галогеном, трифторметилом, трифторметокси, ціно тощо.

[0025]

Патентний документ 7 описує, як сполуку ефективну для лікування розладів проліферації клітин, що щонайменше частково опосередковані CDC7, PKA та/або Akt, сполуку, представлену формулою

[0026]



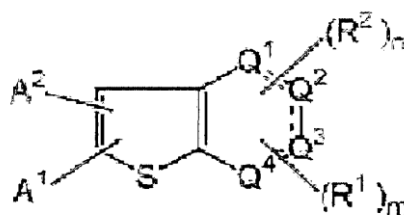
[0027]

де кільце A є азотвмісним гетероарилом, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, та 1 – 4 кільцевих атоми є атомами азоту; n є цілим числом, вибраним з 0 або 1; m є цілим числом, що дорівнює 0, 1 або 2; R означає атом водню, гідрокси тощо; R¹ означає гало або ціно тощо; R² та R⁴ кожен незалежно означає водень, циклоалкіл тощо; R³ означає атом водню або C₁ - C₅ алкіл тощо; Q є -C(X')NR⁶ - тощо, де X' вибрано з групи, що складається з кисню та сірки, R⁶ є воднем, C₁ - C₃ алкілом, C₁ - C₃ заміщеним алкілом тощо, або R⁶ утворює разом з Q атом вуглецю, до якого приєднано Q, R⁴ або атом вуглецю, до якого приєднано R⁴, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл тощо.

[0028]

Патентний документ 8 описує, як сполуку, ефективну для профілактики та/або лікування запальних хвороб, сполуку, представлену формулою

[0029]



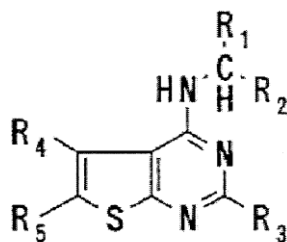
[0030]

де A¹ означає азот-вмісний гетеро арил, що необов'язково має замісник(и); A² означає арил, що необов'язково має замісник(и) або циклоалкіл, що необов'язково має замісник(и); R¹ та R² кожен незалежно означають нижчий алкіл, що необов'язково має замісник(и), ацил, що необов'язково має замісник(и), ацилокси, що необов'язково має замісник(и) тощо; m та n кожен є цілим числом від 0 до 2; Q¹, Q², Q³ та Q⁴ кожен вибрано з C, CH, CH₂, C=O, O, N та NH, та один або два з Q¹ - Q⁴ є N або NH; та — — — означає подвійний або простий зв'язок.

[0031]

Патентний документ 9 описує, як медикамент з інгібіторною активністю cGMP специфічної фосфодіестерази тощо, сполуку, представлену формулою

[0032]



[0033]

де R_1 означає атом водню або C_{1-6} алкіл; R_2 є необов'язково заміщеним C_{3-8} циклоалкілом, необов'язково заміщеним фенілом тощо; R_3 означає насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить 1 - 4 необов'язково заміщені N, O або S тощо; R_4 означає атом водню, C_{1-6} алкіл, гідрокси, C_{1-6} алкокси, галоген, C_{1-6} галоалкіл, нітро групу або ціно групу; та R_5 означає ціно групу, необов'язково заміщену фенільною групою, насичену або ненасичену гетероциклічну групу, що містить 1 - 4 необов'язково заміщені N, O або S тощо.

[Перелік документів]

[Патентні документи]

[0034]

Патентний документ 1: US2009/0030196

Патентний документ 2: WO02/057271

Патентний документ 3: US2003/0096813

Патентний документ 4: WO2009/059272

Патентний документ 5: WO2007/102679

Патентний документ 6: WO2004/013141

Патентний документ 7: WO2005/095386

Патентний документ 8: JP-A-2002-105081

Патентний документ 9: WO02/026745

[Не патентні документи]

[0035]

непатентний документ 1: EMBO J. 1999, 18(20), p.5703-5713

непатентний документ 2: J Cell Physiol. 2002, 190(3), p.287-296

непатентний документ 3: Oncogene. 2008, 27(24), p.3475-3482

непатентний документ 4: Neoplasia. 2008, 10(9), p.920-931

непатентний документ 5: Cancer Res. 2004, 64(19), p.7110-7116

непатентний документ 6: J Biol Chem. 2007, 282 (1), p.208-215

[Короткий опис винаходу]

Проблеми, що вирішує винахід

[0036]

Очікувалось, що інгібітор Cdc7 має покращену ефективність експресії, фармакокінетичні властивості, розчинність, взаємодіє з іншими фармацевтичними продуктами, безпечний та стабільний, буде проявляти покращений терапевтичний вплив. Відповідно, об'єктом даного винаходу є забезпечення низько-токсичної сполуки з інгібіторною активністю Cdc7 та придатної як фармацевтичний продукт.

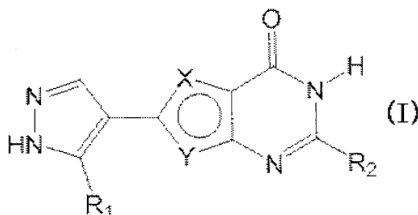
Засоби вирішення проблеми

[0037]

Винахідники винайшли наступну сполуку, представлену формулою (I), що має покращену інгібіторну активність Cdc7, та здійснили дослідження та завершили даний винахід. Відповідно, даний винахід стосується наступного.

[1] Сполука, представлена формулою:

[0038]



[0039]

де

один з X та Y означає атом сірки, та інший означає CH,

R_1 означає C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщеним атомом(ми) галогену,
 R_2 означає замісник,
 або її сіль.

[2] Сполука за [1], де X означає атом сірки; та

5 $Y \in CH$, або її сіль.

[3] Сполука за [1], де R_2 означає вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и),
 гетероциклічну групу, що необов'язково має замісник(и), або неароматичну гетероцикліч-
 карбонільну групу, що необов'язково має замісник(и), або її сіль.

[4] Сполука за [1], де R_2 означає

10 (1) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з наступних:

(а) неароматична гетероциклічна група, необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками,
 вибраними з наступних:

(i) атом галогену,

(ii) гідрокси,

15 (iii) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з

(aa) атому галогену,

(bb) гідрокси,

(cc) C_{1-6} алкокси, та

(dd) C_{6-14} арил, необов'язково заміщений 1 - 3 C_{1-6} алкільними групами,

20 (iv) C_{1-6} алкокси,

(v) C_{6-14} арил, необов'язково заміщеним 1 - 3 атомами галогену,

(vi) C_{6-14} арилокси,

(vii) C_{1-6} алкокси-карбоніл,

(viii) C_{1-6} алкіл-карбоніл,

25 (ix) ціно група,

(x) C_{6-14} арилсульфоніл,

(xi) карбокси,

(xii) аміно група, необов'язково моно- або ді-заміщена C_{1-6} алкілом,

(xiii) неароматична гетероциклічна група, необов'язково заміщена оксо, та

30 (xiv) оксо,

(b) C_{1-6} алкокси,

(c) аміно група, необов'язково моно- або ді-заміщена замісником(и), вибраним з наступних:

(i) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з

(aa) C_{6-14} арилу, необов'язково заміщеного 1 - 3 C_{1-6} алкокси,

35 (bb) C_{1-6} алкокси-карбонілу,

(cc) ароматичної гетероциклічної групи,

(dd) C_{3-8} циклоалкіл, необов'язково заміщений ароматичною гетероциклічною групою, та

(ee) гідрокси,

(ii) неароматична гетероциклічна група, необов'язково заміщена 1 - 3 C_{7-13} аралкілами,

40 (iii) C_{6-14} арил, необов'язково заміщений 1 - 3 C_{1-6} алкокси, та

(iv) C_{3-8} циклоалкіл,

(d) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група,

(e) C_{6-14} арил, та

(f) C_{3-8} циклоалкіл, необов'язково заміщений аміногрупою;

45 (2) C_{6-14} арил, необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену;

(3) неароматична гетероциклічна група, необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками,
 вибраними з наступних:

(a) атом галогену,

(b) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з

50 (i) гідрокси,

(ii) C_{1-6} алкокси-карбонілу, та

(iii) карбамоїлу,

(c) C_{6-14} арилокси,

(d) C_{1-6} алкокси-карбоніл,

55 (e) C_{1-6} алкіл-карбоніл,

(f) C_{6-14} арил необов'язково заміщений C_{1-6} алкілсульфонілом,

(g) C_{7-13} аралкіл, необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену,

(h) гідрокси,

(i) карбамоїл, та

60 (j) неароматична гетероциклічна група;

- (4) C₂₋₆ алкеніл, необов'язково заміщений 1 - 3 C₆₋₁₄ арилами;
 (5) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група;
 (6) неароматична гетероцикліл-карбонільна група, або
 (7) C₃₋₈ циклоалкіл, необов'язково заміщений аміногрупою, або її сіль.

5 [5] Сполука за [1], де R₂ означає

(1) 4- 6-членний неароматичний гетероцикліл-C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений 1 – 3 атомами галогену;

(2) C₆₋₁₄ арил, необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену; або

10 (3) неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1 - 3 замісниками, вибраними з

(а) атому галогену, та

(b) C₁₋₆ алкілу,

або її сіль.

15 [6] Сполука за [4], де X означає атом сірки;

Y є CH; та

R₁ означає C₁₋₆ алкіл,

або її сіль.

[7] Сполука за [1], де R₁ означає C₁₋₆ алкіл, або її сіль.

20 [8] 6-(5-Метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он, або його сіль.

[9] 6-(5-Метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он, або його сіль.

[10] 2-(7-Азабіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он, або його сіль.

25 [11] 6-(5-Метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он, або його сіль.

[12] 2-[(2S)-Піперидин-2-іл]-6-[5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он, або його сіль.

30 [13] 2-[(2S)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он, або його сіль.

[14] Лікарський засіб, що містить сполуку за [1] або її сіль.

[15] Лікарський засіб за [14], який є інгібітором циклу поділу клітини 7.

[16] Лікарський засіб за [14], який є агентом для профілактики або лікування раку.

35 [17] Спосіб інгібування циклу клітинного поділу 7 у ссавців, який включає введення ефективної кількості сполуки за [1] або її солі ссавцю.

[18] Спосіб профілактики або лікування раку у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за [1] або її солі ссавцю.

[19] Застосування сполуки за [1] або її солі для одержання інгібітора циклу клітинного поділу 7.

40 [20] Застосування сполуки за [1] або її солі для одержання агента для профілактики та лікування раку.

Результат винаходу

[0040]

45 Сполука даного винаходу є низько токсичною, показує сильну Cdc7 інгібіторну дію, та є корисно завдяки тому, що забезпечує агентом для профілактики або лікування раку, інгібітором росту пухлини або пригнічу вальним агентом метастазів раку.

[0041]

Детальний опис винаходу

Визначення кожного символу у формулі (I) детально пояснено далі.

50 Доки не вказано протилежне, “атом галогену” у даному описі означає атом фтору, атом хлору, атом броду або атом йоду.

Приклади “C₁₋₆ алкілу (групи)” у даному описі включаючи метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор.-бутіл, трет.-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл та 2-етилбутіл.

55 [0042]

Приклади “C₆₋₁₄ арилу (група)” у даному описі включають феніл, нафтил, антринл, фенантринл, аценафтиленіл та біфеніліл.

60 Приклади “C₂₋₆ алкенілу (група)” у даному описі включають етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл та 5-гексеніл.

Приклади "C₂₋₆ алкініл (група)" у даному описі включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1,1-диметилпроп-2-ін-1-іл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл та 5-гексиніл.

Приклади "C₁₋₆ алкокси (група)" у даному описі включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, ізопентокси та гексокси.

[0043]

Приклади "C₁₋₆ алкіл-карбонілу (група)" у даному описі включають ацетил, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, бутилкарбоніл, ізобутилкарбоніл, втор-бутилкарбоніл, трет-бутилкарбоніл, пентилкарбоніл та гексилкарбоніл.

10 [0044]

Приклади "C₁₋₆ алкокси-карбонілу (група)" у даному описі включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл та трет-бутоксикарбоніл.

[0045]

15 Приклади "C₃₋₈ циклоалкілу (група)" у даному описі включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

Приклади "C₃₋₈ циклоалкану (група)" у даному описі включають циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан та циклооктан.

20 Приклади "C₃₋₆ циклоалкану (група)" у даному описі включають циклопропан, циклобутан, циклопентан та циклогексан.

Приклади "C₃₋₈ циклоалкенілу (група)" у даному описі включають циклопропеніл (наприклад, 2-циклопропен-1-іл), циклобутеніл (наприклад, 2-циклобутен-1-іл), циклопентеніл (наприклад, 2-циклопентен-1-іл, 3-циклопентен-1-іл) та циклогексеніл (наприклад, 2-циклогексен-1-іл, 3-циклогексен-1-іл).

25 Приклади "C₇₋₁₃ аралкіл (група)" у даному описі включають бензил, фенетил та нафтилметил.

Приклади "C₄₋₁₀ циклоалкадієніл (група)" у даному описі включають а циклопентадієніл.

[0046]

30 Приклади "гетероциклічної групи" у даному описі включають ароматичну гетероциклічну групу та неароматичну гетероциклічну групу.

Приклади "ароматичної гетероциклічної групи" у даному описі включають 4- 7-членну (бажано 5- або 6-членну) моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, що містить як кільце-утворюючий атом окрім атомів вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, вибрані з атому кисню, атому сірки (атом сірки бажано є окисленим) та атому азоту, та конденсовану ароматичну гетероциклічну групу. Приклади конденсованої ароматичної гетероциклічної групи включають групу, утворену конденсованим кільцем, де кільце відповідає 4- 7-членній моноциклічній ароматичній гетероциклічній групі та 1 або 2 кільця вибрані з а 5- або 6-членного ароматичного гетероциклу, що містить 1 або 2 атоми азоту (наприклад, пірол, імідазол, піразол, піразин, піридин, піримідин), 5-членний ароматичний гетероцикл, що містить один атом сірки (наприклад, тіофен) та бензольне кільце є конденсованими.

40 [0047]

Бажані приклади ароматичної гетероциклічної групи включають

моноциклічні ароматичні гетероциклічні групи, такі як фурил (наприклад, 2-фурил, 3-фурил), тієніл (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл), піридил (наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил), піримідиніл (наприклад, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 6-піримідиніл), піридазиніл (наприклад, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл), піразиніл (наприклад, 2-піразиніл), піроліл (наприклад, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл), імідазоліл (наприклад, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 5-імідазоліл), піразоліл (наприклад, 1-піразоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл), тіазоліл (наприклад, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл), ізотіазоліл (наприклад, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, 5-ізотіазоліл), оксазоліл (наприклад, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл), ізоксазоліл (наприклад, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл), тіадіазоліл (наприклад, 1,3,4-тіадіазол-2-іл), тріазоліл (наприклад, 1,2,4-тріазол-1-іл, 1,2,4-тріазол-3-іл, 1,2,3-тріазол-1-іл, 1,2,3-тріазол-2-іл, 1,2,3-тріазол-4-іл), тетразоліл (наприклад, тетразол-1-іл, тетразол-5-іл), тріазиніл (наприклад, 1,2,4-тріазин-1-іл, 1,2,4-тріазин-3-іл) тощо; та

55 конденсовані ароматичні гетероциклічні групи, такі як хіноліл (наприклад, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 6-хіноліл), ізохіноліл (наприклад, 3-ізохіноліл), квіназоліл (наприклад, 2-квіназоліл, 4-квіназоліл), квіноксаліл (наприклад, 2-квіноксаліл, 6-квіноксаліл), бензофурил (наприклад, 2-бензофурил, 3-бензофурил), бензотієніл (наприклад, 2-бензотієніл, 3-бензотієніл), бензоксазоліл (наприклад, 2-бензоксазоліл), бензізоксазоліл (наприклад, 7-

бензізоксазоліл), бензотіазоліл (наприклад, 2-бензотіазоліл), бензімідазоліл (наприклад, бензімідазол-1-іл, бензімідазол-2-іл, бензімідазол-5-іл), бензотріазоліл (наприклад, 1Н-1,2,3-бензотріазол-5-іл), індоліл (наприклад, індол-1-іл, індол-2-іл, індол-3-іл, індол-5-іл), індазоліл (наприклад, 1Н-індазол-3-іл), піролопіразиніл (наприклад, 1Н-піроло[2,3-*b*]піразин-2-іл, 1Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл), імідазопіридил (наприклад, 1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл, 1Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл, 2Н-імідазо[1,2-*a*]піридин-3-іл), імідазопіразиніл (наприклад, 1Н-імідазо[4,5-*b*]піразин-2-іл), піразолопіридил (наприклад, 1Н-піразоло[4,3-*c*]піридин-3-іл), піразолотієніл (наприклад, 2Н-піразоло[3,4-*b*]тіофен-2-іл), піразолотріазиніл (наприклад, піразоло[5,1-*c*][1,2,4]тріазин-3-іл) тощо.

[0048]

Приклади "неароматичної гетероциклічної групи" у даному описі включають 4- 7-членну (бажано 4- 6-членну) моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, що містить як кільцеутворюючий атом, окрім атомів вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, вибрані з атому кисню, атому сірки (атом сірки бажано є окисленим) та атому азоту, та конденсовану неароматичну гетероциклічну групу. Приклади конденсованої неароматичної гетероциклічної групи включають групу, утворену конденсованим кільцем, де кільце відповідає 4- 7-членній моноциклічній неароматичній гетероциклічній групі та 1 або 2 кільця, вибрані з 5- або 6-членного ароматичного гетероциклу, що містить 1 або 2 атоми азоту (наприклад, пірол, імідазол, піразол, піразин, піридин, піримідин), 5-членний ароматичний гетеро цикл, що містить один атом сірки (наприклад, тіофен) та бензольне кільце є конденсованим, та група, де вищенаведена група є частково насиченою.

[0049]

Бажані приклади неароматичної гетероциклічної групи включають моноциклічні неароматичні гетероциклічні групи, такі як оксетаніл (наприклад, 2-оксетаніл, 3-оксетаніл), піролідиніл (наприклад, піролідин-1-іл, піролідин-2-іл), піперидил (наприклад, піперидино, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл), морфолініл (наприклад, морфоліно), тіоморфолініл (наприклад, тіоморфоліно), піперазиніл (наприклад, піперазин-1-іл, піперазин-2-іл, піперазин-3-іл), гексаметилениминіл (наприклад, гексаметиленимін-1-іл), оксазолідиніл (наприклад, оксазолідин-2-іл, оксазолідин-5-іл), тіазолідиніл (наприклад, тіазолідин-2-іл), імідазолідиніл (наприклад, імідазолідин-2-іл, імідазолідин-3-іл), оксазолініл (наприклад, оксазолін-2-іл), тіазолініл (наприклад, тіазолін-2-іл), імідазолініл (наприклад, імідазолін-2-іл, імідазолін-3-іл), діоксоліл (наприклад, 1,3-діоксол-4-іл), діоксоланіл (наприклад, 1,3-діоксолан-4-іл), дигідрооксадіазоліл (наприклад, 4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл), 2-тіохо-1,3-оксазолідин-5-іл, піраніл (наприклад, 4-піраніл), тетрагідропіраніл (наприклад, 2-тетрагідропіраніл, 3-тетрагідропіраніл, 4-тетрагідропіраніл), тіопіраніл (наприклад, 4-тіопіраніл), тетрагідротіопіраніл (наприклад, 2-тетрагідротіопіраніл, 3-тетрагідротіопіраніл, 4-тетрагідротіопіраніл), 1-оксид тетрагідротіопіраніл (наприклад, 1-оксид тетрагідротіопіран-4-іл), 1,1-діоксид тетрагідротіопіраніл (наприклад, 1,1-діоксид тетрагідротіопіран-4-іл), тетрагідрофурил (наприклад, тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідрофуран-2-іл), піразолідиніл (наприклад, піразолідин-1-іл, піразолідин-3-іл), піразолініл (наприклад, піразолін-1-іл), тетрагідропіримідиніл (наприклад, тетрагідропіримідин-1-іл), дигідротріазоліл (наприклад, 2,3-дигідро-1Н-1,2,3-тріазол-1-іл), тетрагідротріазоліл (наприклад, 2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,2,3-тріазол-1-іл), азепаніл (наприклад, азепан-3-іл, азепан-2-іл), азетидиніл (наприклад, азетидин-1-іл, азетидин-2-іл), дигідропіридил (наприклад, 3,6-дигідропіридин-1-іл, 3,6-дигідропіридин-2-іл), тетрагідропіридил (наприклад, 1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл), оксотетрагідропіримідиніл (наприклад, оксотетрагідропіримідин-1-іл) тощо;

конденсовані неароматичні гетероциклічні групи, такі як дигідроіндоліл (наприклад, 2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл), дигідроізоіндоліл (наприклад, 1,3-дигідро-2Н-ізоіндол-2-іл), дигідробензофурил (наприклад, 2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл), дигідробензодіоксиніл (наприклад, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл), дигідробензодіоксепиніл (наприклад, 3,4-дигідро-2Н-1,5-бензодіоксепиніл), тетрагідробензофурил (наприклад, 4,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-3-іл), хроменіл (наприклад, 4Н-хромен-2-іл, 2Н-хромен-3-іл), дигідрохіноліл (наприклад, 1,2-дигідрохінолін-4-іл), тетрагідрохіноліл (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл), дигідроізохіноліл (наприклад, 1,2-дигідроізохінолін-4-іл, 3,4-дигідроізохінолін-2-іл), тетрагідроізохіноліл (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл), дигідрофалазиніл (наприклад, 1,4-дигідрофалазин-4-іл), октагідроіндолізініл (наприклад, октагідроіндолізін-3-іл, октагідроіндолізін-5-іл), октагідрохінолізініл (наприклад, октагідро-2Н-хінолізін-4-іл), октагідропіролопіразиніл (наприклад, октагідропіроло[1,2-*a*]піразин-3-іл), октагідроіндоліл (наприклад, октагідро-1Н-індол-2-іл), октагідроциклопента[*b*]піроліл, декагідроізохіноліл (наприклад, декагідроізохінолін-1-іл) тощо.

Окрім цього, “неароматична гетероциклічна група” у даному описі може бути місткована з неароматичною гетероциклічною групою, або спіроциклічною неароматичною гетероциклічною групою.

Приклади місткованої неароматичної гетероциклічної групи включають
 5 азабіцикло[2,1,1]гексаніл (наприклад, 2-азабіцикло[2,1,1]гекс-1-іл), азабіцикло[3,1,0]гексаніл (наприклад, 3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл, 3-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл, 2-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл, 2-азабіцикло[3,1,0]гекс-1-іл), азабіцикло[2.2.1]гептаніл (наприклад, 2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл, 7-азабіцикло[2.2.1]гепт-1-іл), азабіцикло[2.2.2]октаніл (наприклад, 2-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл, 1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл), азабіцикло[2.2.1]гексаніл (наприклад, 2-азабіцикло[2.2.1]гекс-1-іл),
 10 азабіцикло[4,1,0]гептаніл (наприклад, 3-азабіцикло[4,1,0]гепт-4-іл) тощо.

Приклади спіроциклічної неароматичної гетероциклічної групи включають 1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-іл, тетрагідро-5Н-спіро[1,3-оксазол[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл, 4-азаспіро[2,4]гепт-5-іл тощо.

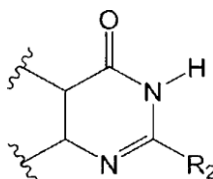
[0050]

Коли сполука (I) має таутомер, кожен ізомер також є включеним у сполуку (I).

[0051]

Наприклад, сполука (I), де часткова структура формули

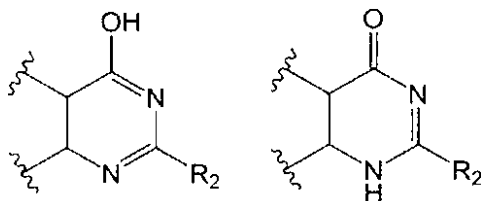
[0052]



[0053]

де кожен символ є таким як зазначено вище, є формулою

[0054]



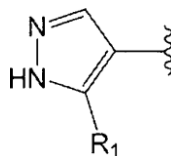
[0055]

де кожен символ є таким як зазначено вище, також включена у сполуку (I).

[0056]

Окрім цього, наприклад, сполука (I), де часткова структура формули

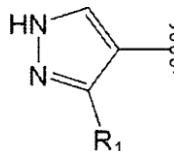
[0057]



[0058]

де кожен символ є таким як зазначено вище, є формулою

[0059]



[0060]

де кожен символ є таким як зазначено вище, також включена у сполуку (I).

[0061]

Один з X та Y є атомом сірки, та інший є CH.

[0062]

Бажано, X означає атом сірки, та Y є CH.

[0063]

R₁ означає C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений атомом(и) галогену.

[0064]

R₁ означає бажано метил, етил, трифторметил тощо.

[0065]

R₁ означає більш бажано метил, трифторметил тощо.

[0066]

R₁ означає ще більш бажано метил тощо.

5

[0067]

R₂ означає замісник.

[0068]

Приклади “замісник” для R₂ включають вуглеводневу групу, що необов’язково має замісник(и), гетероциклічну групу, що необов’язково має замісник(и), та групи (5) – (30) нижченаведеної групи замісників А.

10

[0069]

Приклади “вуглеводневої групи” вищенаведеної “вуглеводневої групи, що необов’язково має замісник(и)” включають C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₃₋₈ циклоалкіл, C₃₋₈ циклоалкеніл, C₄₋₁₀ циклоалкадієніл та C₆₋₁₄ арил.

15

[0070]

Вищенаведений C₃₋₈ циклоалкіл, C₃₋₈ циклоалкеніл та C₄₋₁₀ циклоалкадієніл може бути конденсованим з бензольним кільцем. Приклади конденсованого кільця включають інданіл, дигідронафтил, тетрагідронафтил та флуореніл. Окрім цього, містковані вуглеводневі групи, такі як норборнаніл, адамантіл тощо також є включеними у вищенаведені вуглеводневі групи.

20

[0071]

Вуглеводневою групою вищенаведеної “вуглеводневої групи, що необов’язково має замісник(и)” бажано є C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), C₃₋₈ циклоалкіл (особливо, циклопентил, циклогексил), C₂₋₆ алкеніл (наприклад, етеніл), або C₆₋₁₄ арил (наприклад, феніл). Особливо бажаним є C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил) та C₆₋₁₄ арил (наприклад, феніл).

25

[0072]

C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл та C₂₋₆ алкініл, наведені як приклади вищенаведеної “вуглеводневої групи” можуть містити 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісники у положення заміщення.

[0073]

Приклади замісників включають наступні замісникові групи А. Коли кількість замісників є більшою ніж 2, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

30

(Замісникова Група А)

(1) C₃₋₈ циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклопентил, циклогексил), необов’язково заміщений аміногрупою;

(2) C₆₋₁₄ арил (наприклад, феніл, нафтил), необов’язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з

35

(a) C₁₋₆ алкілу, необов’язково заміщеного 1 – 3 атомами галогену,

(b) гідрокси,

(c) C₁₋₆ алкокси, необов’язково заміщеного 1 - 3 атоми галогену,

(d) атому галогену (наприклад, атом фтору), та

40

(e) C₁₋₆ алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл);

(3) ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тієніл, фурил, піридил, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піроліл), необов’язково заміщену 1 - 3 замісниками, вибраними з

(a) C₁₋₆ алкілу, необов’язково заміщеного 1 – 3 атомами галогену,

45

(b) гідрокси,

(c) C₁₋₆ алкокси, необов’язково заміщеного 1 - 3 атоми галогену, та

(d) атому галогену;

(4) неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, тетрагідрофурил, морфолініл, тіоморфолініл, піперидил, піролідиніл, піперазиніл, азетидиніл, 3,4-дигідроізохіноліл, тетрагідроізохіноліл, дигідропіридил, тетрагідропіридил, 1,3-дигідро-2Н-ізоіндоліл, 1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-іл, тетрагідро-5Н-спіро[1,3-оксазоло[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл, азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл), необов’язково заміщену 1 - 3 замісниками, вибраними з

50

(a) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу), необов’язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з

3

(i) атому галогену (наприклад, атому фтору),

(ii) гідрокси, та

(iii) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, фенілу), необов’язково заміщеного

(aa) атомом галогену (наприклад, атомом фтору),

(bb) гідрокси,

60

(cc) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси), та

- (dd) 1 - 3 C₁₋₆ алкілами (наприклад, метилами),
 (b) гідрокси,
 (c) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену,
 (d) атому галогену (наприклад, атому фтору),
 5 (e) оксо,
 (f) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену (наприклад, атомами фтору),
 (g) C₆₋₁₄ арилокси (наприклад, фенокси),
 10 (h) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (наприклад, етоксикарбонілу) або C₁₋₆ алкіл-карбонілу (наприклад, ацетилу),
 (i) ціано групи,
 (j) C₆₋₁₄ арилсульфонілу (наприклад, фенілсульфонілу),
 (k) карбокси,
 15 мкл) аміно групи, необов'язково моно- або ді-заміщеної C₁₋₆ алкілом(и) (наприклад, метилом), та
 мкм) неароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піролідінілу, тетрагідропіримідінілу), необов'язково заміщеної оксо;
 (5) аміно групи, необов'язково моно- або ді-заміщеної замісником(и), вибраним з
 20 (a) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, ізопропілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з
 (i) атому галогену,
 (ii) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, феніл), необов'язково заміщеного 1 - 3 C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
 25 (iii) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (наприклад, етоксикарбонілу),
 (iv) ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піридилу),
 (v) C₃₋₈ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 ароматичними гетероциклічними групами (наприклад, тієнілом), та
 (vi) гідрокси,
 30 (b) C₁₋₆ алкіл-карбонілу, необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену,
 (c) C₁₋₆ алкокси-карбонілу, необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену,
 (d) C₁₋₆ алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену,
 (e) карбамоїлу необов'язково моно- або ди-заміщеного C₁₋₆ алкілом(и), необов'язково заміщеним 1 - 3 атомами галогену,
 35 (f) ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, тієнілу, фурилу, піридилу, піразолілу, імідазолілу, тетразолілу, оксазолілу, тіазолілу, оксадіазолілу, тіадіазолілу),
 (g) неароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піролідінілу), необов'язково заміщеної 1 - 3 C₇₋₁₃ аралкілами (наприклад, бензилом),
 40 (h) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси), та
 (i) C₃₋₈ циклоалкілу (наприклад, циклопентилу);
 (6) C₁₋₆ алкіл-карбонілу, необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену;
 (7) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з
 45 (a) атому галогену,
 (b) C₁₋₆ алкокси,
 (c) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, фенілу), та
 (d) гетероциклічної групи (наприклад, тетрагідрофурилу);
 50 (8) C₁₋₆ алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу, етилсульфонілу, ізопропілсульфонілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену;
 (9) карбамоїлу, необов'язково моно- або ди-заміщеного C₁₋₆ алкілами, необов'язково заміщеними 1 - 3 атом галогенами;
 (10) тіокарбамоїлу, необов'язково моно- або ди-заміщеного C₁₋₆ алкілами, необов'язково заміщеними 1 - 3 атом галогену;
 55 (11) сульфамойлу, необов'язково моно- або ди-заміщеного C₁₋₆ алкілом(и), необов'язково заміщеним 1 - 3 атом галогену;
 (12) карбокси;
 (13) гідрокси;
 60 (14) C₁₋₆ алкокси (наприклад, етокси), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з

- (a) атому галогену,
 (b) карбокси,
 (c) C_{1-6} алкокси,
 (d) C_{1-6} алкокси-карбонілу, необов'язково заміщеного 1 - 3 C_{6-14} арилом (наприклад, фенілом),
 (e) аміно групи, необов'язково моно- або ді-заміщеної замісником(и), вибраним з C_{1-6} алкілу та C_{1-6} алкокси-карбонілу,
 (f) гетероциклічної групи (наприклад, тетрагідрофурилу), та
 (g) C_{3-8} циклоалкілу;
 (15) C_{2-6} алкенілокси (наприклад, етенілокси), необов'язково заміщеного 1 - 3 атом галогену;
 (16) C_{7-13} аралкілокси (наприклад, бензилокси);
 (17) C_{6-14} арилокси (наприклад, фенокси, нафтилокси);
 (18) C_{1-6} алкіл-карбонілокси (наприклад, ацетилокси, трет-бутилкарбонілокси);
 (19) C_{6-14} арил-карбонілу (наприклад, бензоїлу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з
 (a) атому галогену, та
 (b) C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного 1 – 3 атомами галогену;
 (20) ароматичного гетероциклікарбонілу (наприклад, піразолілкарбонілу, піразинілкарбонілу, ізоксазолілкарбонілу, піридилкарбонілу, тіазолілкарбонілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного 1 – 3 атомами галогену;
 (21) неароматичного гетероциклікарбонілу (наприклад, піролідінілкарбонілу, морфолінілкарбонілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного 1 – 3 атомами галогену;
 (22) C_{7-13} аралкілокси-карбонілу (наприклад, бензилоксикарбонілу);
 (23) меркапто;
 (24) C_{1-6} алкілтію (наприклад, метилтію, етилтію), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з
 (a) атому галогену, та
 (b) C_{1-6} алкокси-карбонілу;
 (25) C_{7-13} аралкілтію (наприклад, бензилтію);
 (26) C_{6-14} арилтію (наприклад, фенілтію, нафтилтію);
 (27) ціано групи;
 (28) нітро групи;
 (29) атому галогену (наприклад, атому хлору);
 (30) C_{3-10} циклоалкілокси (наприклад, циклопропілокси, циклопентилокси), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з
 (a) атому галогену (наприклад, атому фтору), та
 (b) C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси); та
 (31) оксо.
 [0074]
 Вищенаведений C_{3-10} циклоалкіл, C_{3-10} циклоалкеніл, C_{4-10} циклоалкадієніл та C_{6-14} арил, наведені як приклади вищенаведеної “вуглеводневої групи”, необов'язково мають 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісники у положеннях заміщення.
 [0075]
 Приклади замісників включають наступну Замісникову Групу В. Коли кількість замісників не більше 2, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.
 (Замісникова Група В)
 (1) групи, наведені як вищенаведена Замісникова Група А;
 (2) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з
 (a) атому галогену,
 (b) карбокси,
 (c) гідрокси,
 (d) C_{1-6} алкокси-карбонілу,
 (e) C_{1-6} алкокси,
 (f) аміно групи, необов'язково моно- або ді-заміщеної C_{1-6} алкілом(и), та
 (g) карбамоїлу;
 (3) C_{2-6} алкеніл (наприклад, етеніл, 1-пропеніл), необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з
 (a) атому галогену,

- (b) карбокси,
- (c) гідрокси,
- (d) C₁₋₆ алкокси-карбонілу,
- (e) C₁₋₆ алкокси, та
- (f) аміно групи, необов'язково моно- або ді-заміщеної C₁₋₆ алкілом(и) та
- (4) C₇₋₁₃ аралкіл (наприклад, бензил), необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними

3

- (a) C₁₋₆ алкілу, необов'язково заміщеного 1 – 3 атомами галогену,
- (b) гідрокси,
- (c) C₁₋₆ алкокси, та
- (d) атому галогену.

[0076]

Бажані приклади замісника вищенаведеної “вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)” включають

- (1) атом галогену (наприклад, атом хлору),
- (2) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси, етокси),
- (3) неароматична гетероциклічна група (наприклад, піролідиніл, піперидил, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, азетидиніл, тетрагідроізохінолініл, дигідропіридил, тетрагідропіридил, тетрагідрофурил, 1,3-дигідро-2H-ізоіндоліл, 1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-іл, тетрагідро-5H-спіро[1,3-оксазол[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл, азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл), необов'язково заміщена 1 - 4 замісниками, вибраними з

- (a) атому галогену (наприклад, атом фтору),
- (b) гідрокси,
- (c) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з атом галогену (наприклад, атому фтору) та гідрокси,
- (d) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),
- (e) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомом галогену (наприклад, атому фтору),

- (f) C₆₋₁₄ арилокси (наприклад, фенокси),
- (g) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (наприклад, етоксикарбонілу)
- (h) C₁₋₆ алкіл-карбонілу (наприклад, ацетилу),
- (i) ціано групи,
- (j) C₆₋₁₄ арилсульфонілу (наприклад, фенілсульфонілу),
- (k) карбокси,

мкл) аміно групи, необов'язково моно- або ді-заміщеної C₁₋₆ алкілом(и) (наприклад, метилом), мкм) неароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піролідинілу, тетрагідропіримідинілу), необов'язково заміщеної оксо, та

(n) оксо,

(4) аміно група, необов'язково моно- або ді-заміщена замісником(и), вибраним з (a) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу, етилу, ізопропілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з

(i) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, фенілу), необов'язково заміщеного C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),

- (ii) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (наприклад, етоксикарбонілу),
- (iii) ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піридил), та

(iv) C₃₋₈ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 ароматичними гетероциклічними групами (наприклад, тієнілом),

(b) неароматична гетероциклічна група (наприклад, піролідиніл), необов'язково заміщена 1 - 3 C₇₋₁₃ аралкілами (наприклад, бензилом), та

(c) C₆₋₁₄ арилом (наприклад, фенілом), необов'язково заміщеним 1 - 3 C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),

(5) оксо, та

(6) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, імідазоліл).

[0077]

Більш бажані приклади замісника вищенаведеної “вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)” включають

- (1) атом галогену (наприклад, атом хлору),

(2) 4- 6-членну неароматична гетероциклічна група (наприклад, піролідініл, піперидил, морфолініл, піперазиніл, азетидиніл, тетрагідрофурил, дигідропіридил), необов'язково заміщеним 1 - 3 замісниками, вибраними з

(a) атом галогену (наприклад, атом фтору),

(b) гідрокси,

(c) C₁₋₆ алкілу (наприклад, метилу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з атому галогену (наприклад, атому фтору) та гідрокси,

(d) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси), та

(e) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, фенілу), та

(3) C₁₋₆ алкокси (наприклад, етокси).

[0078]

Особливо бажані приклади замісника вищенаведеної "вуглеводневої групи, що необов'язково має замісник(и)" включають

(1) атом галогену (наприклад, атом хлору), та

(2) 4- 6-членну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піролідініл, дигідропіридил), необов'язково заміщену 1 - 3 атомами галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору).

[0079]

Бажані приклади гетероциклічної групи вищенаведеної "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" включають неароматичну гетероциклічну групу. Неароматична гетероциклічна група може бути моноциклічною неароматичною гетероциклічною групою або конденсованою неароматичною гетероциклічною групою.

Бажані приклади вищенаведеної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи включають 4- 7-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піролідініл, морфолініл, піперидил, піперазиніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіридил, азетидиніл, азепаніл, тіазолідиніл).

Вищенаведена моноциклічна неароматична гетероциклічна група бажано є 5- або 6-членною моноциклічною неароматичною гетероциклічною групою (наприклад, піролідініл, піперидил, піперазиніл, морфолініл). 5- або 6-членна моноциклічна неароматична гетероциклічна група більш бажано означає піролідініл, піперидил, морфолініл тощо. Інші бажані приклади 5- або 6-членної моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи включають піролідініл, піперидил та тетрагідропіридил.

Бажані приклади вищенаведеної конденсованої неароматичної гетероциклічної групи включають 8- 10-членну конденсовану неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, октагідроіндолізініл, октагідрохінолізініл, октагідропіролопіразиніл, октагідроіндоліл, октагідроциклопента[b]піроліл, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл, декагідроізохіноліл).

Вищенаведена неароматична гетероциклічна група може бути містковою неароматичною гетероциклічною групою або спіроциклічною неароматичною гетероциклічною групою.

Бажані приклади місткової неароматичної гетероциклічної групи включають азабіцикло[3,1,0]гексаніл (наприклад, 3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл, 2-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл), азабіцикло[2,2,2]октаніл (наприклад, 2-азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл), азабіцикло[2,2,1]гептаніл (наприклад, 2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-іл, 7-азабіцикло[2,2,1]гепт-1-іл), азабіцикло[2,2,1]гексаніл (наприклад, 2-азабіцикло[2,2,1]гекс-1-іл), азабіцикло[2,2,2]октаніл (наприклад, 1-азабіцикло[2,2,2]окт-2-іл) та азабіцикло[2,1,1]гексаніл (наприклад, 2-азабіцикло[2,1,1]гекс-1-іл). Більш бажані приклади місткової неароматичної гетероциклічної групи включають азабіцикло[2,2,2]октаніл (наприклад, 2-азабіцикло[2,2,2]окт-3-іл, 2-азабіцикло[2,2,2]окт-2-іл), азабіцикло[2,2,1]гептаніл (наприклад, 2-азабіцикло[2,2,1]гепт-3-іл, 2-азабіцикло[2,2,1]гепт-1-іл) тощо.

Бажані приклади спіроциклічної неароматичної гетероциклічної групи включають азаспіро[2,4]гептил (4-азаспіро[2,4]гепт-5-іл) тощо.

[0080]

Гетероциклічна група вищенаведеної "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" бажано є 4-7-членною моноциклічною неароматичною гетероциклічною групою (наприклад, піролідініл, піперидил, морфолініл, азетидиніл, азепаніл), 8- 10-членною конденсованою неароматичною гетероциклічною групою (наприклад, октагідроіндолініл) або містковою неароматичною гетероциклічною групою (наприклад, азабіцикло[3,1,0]гексаніл, азабіцикло[2,2,1]гептаніл, азабіцикло[2,2,2]октаніл).

[0081]

"Гетероциклічна група" "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" для R₂ може мати 1 - 5 (бажано 1 - 3) замісники у положення заміщення.

[0082]

Приклади таких замісників включають групи, наведені як приклади вищезгаданої Замісничкової Групи В. Коли кількість замісників дорівнює 2 або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

[0083]

Бажані приклади замісника вищенаведеної "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" включають

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору),

(2) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з

(а) гідрокси,

(b) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (наприклад, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу), та

(с) карбамоїлу,

(3) C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),

(4) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, фенілу),

(5) C₆₋₁₄ арилокси (наприклад, фенокси),

(6) C₇₋₁₃ аралкілокси (наприклад, бензилокси),

(7) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (наприклад, трет-бутоксикарбонілу),

(8) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, фенілу), необов'язково заміщеного C₁₋₆ алкілсульфонілом (наприклад, метилсульфонілом),

(9) C₁₋₆ алкіл-карбонілу (наприклад, ацетилу),

(10) C₇₋₁₃ аралкілу (наприклад, бензилу), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору),

(11) гідрокси,

(12) карбамоїл, та

(13) неароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піперидилу).

[0084]

Більш бажані приклади замісника вищенаведеної "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" включають

(1) атом галогену (наприклад, атом фтору),

(2) C₆₋₁₄ арилокси (наприклад, фенокси), та

(3) C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил).

[0085]

R₂ означає бажано вуглеводневу групу, що необов'язково має замісник(и), гетероциклічну групу, що необов'язково має замісник(и), або неароматичну гетероцикліл-карбонільну групу, що необов'язково має замісник(и). Серед них бажаними є вуглеводнева група, що необов'язково має замісник(и) або гетероциклічна група, що необов'язково має замісник(и). Приклади вищенаведеної "неароматичної гетероцикліл-карбонільної групи, що необов'язково має замісник(и)" включають групу (21) вищезазначеної Замісничкової Групи А.

R₂ означає більш бажано C₁₋₆ алкіл, що необов'язково має замісник(и) (особливо, метил, етил, ізопропіл, ізобутил), C₆₋₁₄ арил (особливо, феніл), що необов'язково має замісник(и), або 5- або 6-членну неароматичну гетероциклічну групу (особливо, піролідініл, морфолініл), що необов'язково має замісник(и). Серед них бажаними є:

(1) 4- 6-членний неароматичний гетероцикліл-C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену;

(2) C₆₋₁₄ арил, необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену; або

(3) неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1 - 3 замісниками, вибраними з

(а) атому галогену, та

(b) C₁₋₆ алкіл.

[0086]

Особливо бажані приклади R₂ включають

(1) C₁₋₆ алкіл (особливо, метил, етил, ізопропіл, ізобутил), що необов'язково має замісник(и),

(2) C₆₋₁₄ арил (особливо, феніл), що необов'язково має замісник(и),

(3) неароматичну гетероциклічну групу (особливо, піролідініл, морфолініл, піперазиніл, піперидил, тетрагідрофурил, тетрагідропіридил, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл, декагідроізохіноліл, азетидиніл, азепаніл, октагідропіролопіразиніл, октагідроіндоліл, октагідроциклопента[б]піроліл, тіазолідиніл, азабіцикло[3,1,0]гексаніл, азабіцикло[2,1,1]гексаніл, азабіцикло[2.2.1]гептаніл, азабіцикло[4,1,0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]октаніл, азаспіро[2,4]гептил) що необов'язково має замісник(и),

(4) C₂₋₆ алкеніл (особливо, етеніл), що необов'язково має замісник(и),

(5) 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (особливо, піридил, піразоліл, тіазоліл) що необов'язково має замісник(и),

(6) неароматичну гетероцикліл-карбонільну групу (особливо, піролідінілкарбоніл), що необов'язково має замісник(и), та

5 (7) C₃₋₈ циклоалкіл (особливо, циклопентил, циклогексил), що необов'язково має замісник(и). [0087]

Особливо бажані приклади R₂ включають

(1) C₁₋₆ алкіл (особливо, метил, етил, ізопропіл, ізобутил), необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з наступних:

10 (а) неароматична гетероциклічна група (особливо, піролідініл, піперидил, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, азетидиніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідропіридил, 1,3-дигідро-2Н-ізоіндоліл, 1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-іл, тетрагідро-5Н-спіро[1,3-оксазол[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл, азабіцикло[3,1,0]гексаніл), необов'язково заміщеним 1 - 3 замісниками, вибраними з

15 (i) атом галогену (особливо, атом фтору),

(ii) гідрокси,

(iii) C₁₋₆ алкілу (особливо, метилу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з

(aa) атому галогену (особливо, атому фтору),

20 (bb) гідрокси,

(cc) C₁₋₆ алкокси (особливо, метокси), та

(dd) C₆₋₁₄ арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C₁₋₆ алкілом (особливо, метилом),

(iv) C₁₋₆ алкокси (особливо, метокси),

25 (v) C₆₋₁₄ арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом фтору),

(vi) C₆₋₁₄ арилокси (особливо, фенокси),

(vii) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (особливо, етоксикарбонілу),

(viii) C₁₋₆ алкіл-карбонілу (особливо, ацетилу),

30 (ix) ціано групи,

(x) C₆₋₁₄ арилсульфонілу (особливо, фенілсульфонілу),

(xi) карбокси,

(xii) аміно групи, необов'язково моно- або ді-заміщеної C₁₋₆ алкілом (особливо, метилом),

35 (xiii) неароматичної гетероциклічної групи (особливо, піролідінілу, тетрагідропіримідинілу), необов'язково заміщеного оксо, та

(xiv) оксо,

(b) C₁₋₆ алкокси (особливо, етокси),

(c) аміно група, необов'язково моно- або ді-заміщена замісником(и), вибраним з

40 (i) C₁₋₆ алкілу (особливо, метилу, етилу, ізопропілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з

(aa) C₆₋₁₄ арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C₁₋₆ алкокси (особливо, метокси),

(bb) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (особливо, етоксикарбонілу),

(cc) ароматичної гетероциклічної групи (особливо, піридилу),

45 (dd) C₃₋₈ циклоалкілу (особливо, циклопропілу), необов'язково заміщеного ароматичною гетероциклічною групою (особливо, тієнілом), та

(ee) гідрокси,

(ii) неароматичної гетероциклічної групи (особливо, піролідінілу), необов'язково заміщеної 1 - 3 C₇₋₁₃ аралкілом (особливо, бензилом),

50 (iii) C₆₋₁₄ арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C₁₋₆ алкокси (особливо, метокси), та

(iv) C₃₋₈ циклоалкілу (особливо, циклопентилу),

(d) 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи (особливо, імідазолілу, піролілу),

(e) C₆₋₁₄ арилу (особливо, фенілу), та

55 (f) C₃₋₈ циклоалкілу (особливо, циклопропілу, циклопентилу, циклогексилу), необов'язково заміщеним аміногрупою,

(2) C₆₋₁₄ арил (особливо, феніл), необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом хлору),

60 (3) неароматична гетероциклічна група (особливо, піролідініл, морфолініл, піперазиніл, піперидил, тетрагідрофурил, тетрагідропіридил, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл,

декагідроізохіноліл, азетидиніл, азебаніл, октагідропіролопіразиніл, октагідроіндоліл, октагідроциклопента[b]піроліл, тіазолідиніл, азабіцикло[3,1,0]гексаніл, азабіцикло[2,1,1]гексаніл, азабіцикло[2.2.1]гептаніл, азабіцикло[4,1,0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]октаніл, азаспіро[2,4]гептил, необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, вибраними з

- 5 (a) атому галогену (особливо, атому фтору),
- (b) C₁₋₆ алкілу (особливо, метилу, пропілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з
 - (i) гідрокси,
 - (ii) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (особливо, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу), та
 - 10 (iii) карбамоїлу,
 - (c) C₆₋₁₄ арилокси (особливо, фенокси),
 - (d) C₁₋₆ алкокси-карбонілу (особливо, трет-бутоксикарбонілу),
 - (e) C₁₋₆ алкіл-карбонілу (особливо, ацетилу),
 - (f) C₆₋₁₄ арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного C₁₋₆ алкілсульфонілом
 - 15 (особливо, метилсульфонілом),
 - (g) C₇₋₁₃ аралкілу (особливо, бензилу), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомами фтору),
 - (h) гідрокси,
 - (i) карбамоїлу, та
 - 20 (j) неароматичної гетероциклічної групи (особливо, піперидилу),
 - (4) C₂₋₆ алкеніл (особливо, етеніл), необов'язково заміщений 1 - 3 C₆₋₁₄ арилами (особливо, фенілом),
 - (5) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (особливо, піридил, піразоліл, тіазоліл),
 - 25 (6) неароматична гетероцикліл-карбонільна група (особливо, піролідинілкарбоніл), та
 - (7) C₃₋₈ циклоалкіл (особливо, цикlopентил, циклогексил), необов'язково заміщений аміногрупою.

[0088]

Зокрема, бажані приклади R₂ включають

- 30 (1) аміном етил, необов'язково заміщений 1 або 2 C₁₋₆ алкілами (особливо, метилом),
- (2) 5- або 6-членний неароматичний гетероцикліл-метил (особливо, піролідинілметил, дигідропіридилметил), необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом (особливо, метилом), або
- (3) неароматичну гетероциклічну групу (особливо, піролідиніл, морфолініл, піперидил, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, азебаніл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-
- 35 азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 1-азабіцикло[2.2.2]октаніл, 2-азабіцикло[2.2.2]октаніл), необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом фтору).

[0089]

Інші бажані приклади R₂ включають

- 40 (1) 5- або 6-членний неароматичний гетероцикліл-метил (особливо, піролідинілметил), або
- (2) неароматичну гетероциклічну групу (особливо, піролідиніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 1-азабіцикло[2.2.2]октаніл), необов'язково заміщеним 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом фтору).

[0090]

Інші бажані приклади R₂ включають

- 45 неароматичну гетероциклічну групу (особливо, піролідиніл, морфолініл, піперидил, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, азебаніл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 1-азабіцикло[2.2.2]октаніл, 2-азабіцикло[2.2.2]октаніл), необов'язково заміщеним 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом фтору). Серед них бажаними є: піролідин-2-
- 50 іл, піперидин-2-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл, 7-азабіцикло[2.2.1]гепт-1-іл, 2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл, або 1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл, кожен з яких є необов'язково заміщеним 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом фтору).

[0091]

Бажані приклади сполуки (I) включають наступні сполуки.

55 [0092]

[Сполука А-2]

Сполука, де

X означає атом сірки;

Y є CH;

R_1 означає C_{1-6} алкіл (особливо, метил, етил, ізопропіл, ізобутил), необов'язково заміщений атомом(и) галогену; та

R_2 означає

(1) C_{1-6} алкіл (особливо, метил, етил), що необов'язково має замісник(и),

(2) C_{6-14} арил (особливо, феніл), що необов'язково має замісник(и),

(3) неароматичну гетероциклічну групу (особливо, піролідиніл, морфолініл, піперазиніл, піперидил, тетрагідрофурил, тетрагідропіридил, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл, декагідроізохіноліл, азетидиніл, азебаніл, октагідропіролопіразиніл, октагідроіндоліл, октагідроциклопента[b]піроліл, тіазолідиніл, азабіцикло[3,1,0]гексаніл, азабіцикло[2,1,1]гексаніл, азабіцикло[2.2.1]гептаніл, азабіцикло[4,1,0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]октаніл, азаспіро[2,4]гептил), що необов'язково має замісник(и),

(4) C_{2-6} алкеніл (особливо, етеніл), що необов'язково має замісник(и),

(5) 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (особливо, піридил, піразоліл, тіазоліл), що необов'язково має замісник(и),

(6) неароматичну гетероцикліл-карбонільну групу (особливо, піролідинілкарбоніл), що необов'язково має замісник(и), або

(7) C_{3-8} циклоалкіл (особливо, циклопентил, циклогексил), що необов'язково має замісник(и), або її сіль.

[Сполука А-1]

Сполука, де

X означає атом сірки;

Y є CH;

R_1 означає C_{1-6} алкіл (особливо, метил); та

R_2 означає

(1) C_{1-6} алкіл (особливо, метил, етил), що необов'язково має замісник(и),

(2) C_{6-14} арил (особливо, феніл), що необов'язково має замісник(и),

(3) неароматичну гетероциклічну групу (особливо, піролідиніл, морфолініл, піперидил, тетрагідрофурил, азетидиніл, азебаніл, октагідропіролопіразиніл, октагідроіндоліл, тіазолідиніл, азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл, азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл, азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл), що необов'язково має замісник(и),

(4) C_{2-6} алкеніл (особливо, етеніл), що необов'язково має замісник(и), або

(5) 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу (особливо, піридил), що необов'язково має замісник(и), або її сіль.

[Сполука А]

Сполука, де

X означає атом сірки;

Y є CH;

R_1 означає C_{1-6} алкіл (особливо, метил); та

R_2 означає C_{1-6} алкіл (особливо, метил, етил), що необов'язково має замісник(и), C_{6-14} арил (особливо, феніл), що необов'язково має замісник(и), або 5- або 6-членну неароматичну гетероциклічну групу (особливо, піролідиніл, морфолініл), що необов'язково має замісник(и), або її сіль.

[Сполука В-2]

Сполука, де

X означає атом сірки;

Y є CH;

R_1 означає C_{1-6} алкіл (особливо, метил, етил), необов'язково заміщений атомом(и) галогену (особливо, атомом фтору); та

R_2 означає

(1) C_{1-6} алкіл (особливо, метил, етил, ізопропіл, ізобутил), необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з наступних:

(а) неароматична гетероциклічна група (особливо, піролідиніл, піперидил, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, азетидиніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідропіридил, 1,3-дигідро-2Н-ізоіндоліл, 1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-іл, тетрагідро-5Н-спіро[1,3-оксазол[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл, азабіцикло[3,1,0]гексаніл), необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, вибраними з

(i) атому галогену (особливо, атому фтору),

(ii) гідрокси,

(iii) C_{1-6} алкілу (особливо, метил), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з

- (aa) атому галогену (особливо, атому фтору),
 (bb) гідрокси,
 (cc) C_{1-6} алкокси (особливо, метокси), та
 (dd) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C_{1-6} алкілом (особливо, метил),
 (iv) C_{1-6} алкокси (особливо, метокси),
 (v) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомами фтору),
 (vi) C_{6-14} арилокси (особливо, фенокси),
 (vii) C_{1-6} алкокси-карбонілу (особливо, етоксикарбонілу),
 (viii) C_{1-6} алкіл-карбонілу (особливо, ацетилу),
 (ix) ціано групи,
 (x) C_{6-14} арилсульфонілу (особливо, фенілсульфонілу),
 (xi) карбокси,
 (xii) аміно групи, необов'язково моно- або ді-заміщеної C_{1-6} алкілом(и) (особливо, метилом),
 (xiii) неароматичної гетероциклічної групи (особливо, піролідиніл, тетрагідропіримідиніл), необов'язково заміщеної оксо, та
 (xiv) оксо,
 (b) C_{1-6} алкокси (особливо, етокси),
 (c) аміно група, необов'язково моно- або ді-заміщена замісником(и), вибраним з
 (i) C_{1-6} алкілу (особливо метилу, етилу, ізопропілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з
 (aa) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C_{1-6} алкокси (особливо, метокси),
 (bb) C_{1-6} алкокси-карбонілу (особливо, етоксикарбонілу),
 (cc) ароматичної гетероциклічної групи (особливо, піридилу),
 (dd) C_{3-8} циклоалкілу (особливо, циклопропілу), необов'язково заміщеного ароматичною гетероциклічною групою (особливо, тієнілом), та
 (ee) гідрокси,
 (ii) неароматичної гетероциклічної групи (особливо, піролідинілу), необов'язково заміщеної 1 - 3 C_{7-13} аралкілом (особливо, бензилом),
 (iii) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C_{1-6} алкокси (особливо, метокси), та
 (iv) C_{3-8} циклоалкілу (особливо, циклопентилу),
 (d) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (особливо, імідазоліл, піроліл),
 (e) C_{6-14} арил (особливо, феніл), та
 (f) C_{3-8} циклоалкіл (особливо, циклопропіл, циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщений аміногрупою,
 (2) C_{6-14} арил (особливо, феніл), необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомами хлору),
 (3) неароматична гетероциклічна група (особливо, піролідиніл, морфолініл, піперазиніл, піперидил, тетрагідрофурил, тетрагідропіридил, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл, декагідроізохіноліл, азетидиніл, азепаніл, октагідропіролопіразиніл, октагідроіндоліл, октагідроциклопента[b]піроліл, тіазолідиніл, азабіцикло[3,1,0]гексаніл, азабіцикло[2,1,1]гексаніл, азабіцикло[2.2.1]гептаніл, азабіцикло[4,1,0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]октаніл, азаспіро[2,4]гептил), необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, вибраними з наступних:
 (a) атом галогену (особливо, атом фтору),
 (b) C_{1-6} алкіл (особливо метил, пропіл), необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з
 (i) гідрокси,
 (ii) C_{1-6} алкокси-карбонілу (особливо етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу), та
 (iii) карбамоїлу,
 (c) C_{6-14} арилокси (особливо, фенокси),
 (d) C_{1-6} алкокси-карбонілу (особливо, трет-бутоксикарбонілу),
 (e) C_{1-6} алкіл-карбонілу (особливо, ацетилу),
 (f) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілсульфонілом (особливо, метилсульфонілом),
 (g) C_{7-13} аралкілу (особливо бензилу), необов'язково заміщеним 1 - 3 атомом(и) галогену (особливо, атомом фтору),
 (h) гідрокси,

- (i) карбамоїл, та
 (j) неароматичної гетероциклічної групи (особливо, піперидилу),
 (4) C_{2-6} алкеніл (особливо, етеніл), необов'язково заміщений 1 - 3 C_{6-14} арилом (особливо, фенілом),
 5 (5) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (особливо, піридил, піразоліл, тiazоліл),
 (6) неароматична гетероцикліл-карбонільна група (особливо, піролідінілкарбоніл), або
 (7) C_{3-8} циклоалкіл (особливо, циклопентил, циклогексил), необов'язково заміщений аміногрупою,
 10 або її сіль.
 [Сполука В-1]
 Сполука, де
 X означає атом сірки;
 Y є CH;
 15 R_1 означає C_{1-6} алкіл (особливо, метил); та
 R_2 означає
 (1) C_{1-6} алкіл (особливо, метил, етил), необов'язково заміщеним 1 - 3 замісниками, вибраними з наступних:
 (a) неароматична гетероциклічна група (особливо, піролідініл, піперидил, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, азетидиніл, 3,4-дигідроізохіноліл, дигідропіридил, 1,3-дигідро-2H-ізоіндоліл, 1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-іл, тетрагідро-5H-спіро[1,3-оксазол[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-1'-іл, азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл), необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, вибраними з
 20 (i) атому галогену (особливо, атому фтору),
 (ii) гідрокси,
 25 (iii) C_{1-6} алкілу (особливо, метилу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з
 3 (aa) атому галогену (особливо, атому фтору),
 (bb) гідрокси,
 30 (cc) C_{1-6} алкокси (особливо, метокси), та
 (dd) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C_{1-6} алкілом (особливо, метилом),
 (iv) C_{1-6} алкокси (особливо, метокси),
 (v) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомом(и)
 35 галогену (особливо, атом фтору),
 (vi) C_{6-14} арилокси (особливо, фенокси),
 (vii) C_{1-6} алкокси-карбонілу (особливо, етоксикарбонілу) або C_{1-6} алкіл-карбонілу (особливо, ацетилу),
 (viii) ціано групи,
 40 (ix) C_{6-14} арилсульфонілу (особливо, фенілсульфонілу),
 (x) карбокси,
 (xi) аміно групи, необов'язково моно- або ді-заміщеної C_{1-6} алкілом (особливо, метилом),
 (xii) неароматичної гетероциклічної групи (особливо, піролідінілу, тетрагідропіримідинілу), необов'язково заміщеного оксо, та
 45 (xiii) оксо,
 (b) C_{1-6} алкокси (особливо, етокси),
 (c) аміно група, необов'язково моно- або ді-заміщена замісником(и), вибраним з
 (i) C_{1-6} алкілу (особливо, метилу, етилу, ізопропілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з
 50 (aa) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C_{1-6} алкокси (особливо, метокси),
 (bb) C_{1-6} алкокси-карбонілу (особливо, етоксикарбонілу),
 (cc) ароматичної гетероциклічної групи (особливо, піридилу), та
 (dd) C_{3-8} циклоалкілу (особливо, циклопропілу), необов'язково заміщеного ароматичною
 55 гетероциклічною групою (особливо, тієнілом),
 (ii) ароматичної гетероциклічної групи (особливо, піролідінілу), необов'язково заміщеної 1 - 3 C_{7-13} аралкілом (особливо, бензилом), та
 (iii) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C_{1-6} алкокси (особливо, метокси),
 60 (d) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (особливо, імідазоліл), та

(е) C_{6-14} арил (особливо, феніл);

(2) C_{6-14} арил (особливо, феніл), необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом хлору);

(3) неароматична гетероциклічна група (особливо, піролідініл, морфолініл, піперидил, тетрагідрофурил, азетидиніл, азепаніл, октагідропіролопіразиніл, октагідроіндоліл, тiazолідиніл, азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл, азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл, азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл), необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, вибраними з

(а) атому галогену (особливо, атому фтору),

(b) C_{1-6} алкілу (особливо, метилу),

(c) C_{6-14} арилокси (особливо, фенокси),

(d) C_{1-6} алкокси-карбонілу (особливо, трет-бутоксикарбонілу),

(е) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), необов'язково заміщеним C_{1-6} алкілсульфонілом (особливо, метилсульфонілом), та

(f) C_{7-13} аралкілу (особливо, бензилу), необов'язково заміщеного 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом фтору);

(4) C_{2-6} алкеніл (особливо, етеніл), необов'язково заміщений 1 - 3 C_{6-14} арилом (особливо, фенілом); або

(5) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (особливо, піридил), або її сіль.

[Сполука В]

Сполука, де

X означає атом сірки;

Y є CH;

R₁ означає C_{1-6} алкіл (особливо, метил); та

R₂ означає

(1) C_{1-6} алкіл (особливо, метил, етил), необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з наступних:

(а) 4- 6-членну неароматична гетероциклічна група (особливо, піролідініл, піперидил, морфолініл, піперазиніл, азетидиніл, тетрагідрофурил), необов'язково заміщеним 1 - 3 замісниками, вибраними з

(i) атому галогену (особливо, атому фтору),

(ii) гідрокси,

(iii) C_{1-6} алкілу (наприклад, метилу), необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками, вибраними з атому галогену (особливо, атому фтору) та гідрокси,

(iv) C_{1-6} алкокси (особливо, метокси), та

(v) C_{6-14} арилу (особливо, фенілу), та

(b) C_{1-6} алкокси (особливо, етокси),

(2) C_{6-14} арил (особливо, фенілу), необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом хлору), або

(3) 5- або 6-членна неароматична гетероциклічна група (особливо, піролідініл, морфолініл), необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, вибраними з

(а) атому галогену (особливо, атому фтору), та

(b) C_{6-14} арилокси (особливо, фенокси),

або її сіль.

[Сполука С-1]

Сполука, де

X означає атом сірки;

Y є CH;

R₁ означає C_{1-6} алкіл (особливо, метил); та

R₂ означає

(1) 4- 6-членний неароматичний гетероцикліл- C_{1-6} алкіл (особливо, піролідинілметил, дигідропіридилметил), необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом фтору),

(2) C_{6-14} арил (особливо, феніл), необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом хлору), або

(3) неароматична гетероциклічна група (особливо, піролідініл, морфолініл, піперидил, азетидиніл, азепаніл, октагідроіндоліл, азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл, азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл, азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл), необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, вибраними з

(а) атому галогену (особливо, атому фтору), та

(b) C_{1-6} алкілу (особливо, метилу),

або її сіль.

[Сполука D-2]

Сполука, де

X означає атом сірки;

5 Y є CH;

R₁ означає C₁₋₆ алкіл (особливо, метил), необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (особливо, атом фтору); та

R₂ означає

(1) аміном етил, необов'язково заміщений 1 або 2 C₁₋₆ алкілами (особливо, метилом),

10 (2) 5- або 6-членний неароматичний гетероцикліл-метил (особливо, піролідинілметил, дигідропіридилметил), необов'язково заміщений C₁₋₆ алкілом (особливо, метил), або

(3) неароматичну гетероциклічну групу (особливо, піролідиніл, морфолініл, піперидил, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, азепаніл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 1-азабіцикло[2.2.2]октаніл, 2-азабіцикло[2.2.2]октаніл), необов'язково

15 заміщену 1 - 3 атомами галогену (особливо, атом фтору),

або її сіль.

[Сполука E-2]

Сполука, де

X означає атом сірки;

20 Y є CH;

R₁ означає C₁₋₆ алкіл (особливо, метил), необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом фтору); та

R₂ означає

(1) 5- або 6-членний неароматичний гетероцикліл-метил (особливо, піролідинілметил), або

25 (2) неароматичну гетероциклічну групу (особливо, піролідиніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2-азабіцикло[2.2.1]гептаніл, 1-азабіцикло[2.2.2]октаніл), необов'язково заміщену 1 - 3 атомами галогену (особливо, атомом фтору),

або її сіль.

30 [Сполука F-2]

6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он (Приклад 11);

6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он (Приклад 83);

35 2-(7-азабіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он (Приклад 116);

6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он (Приклад 145);

2-[(2S)-піперидин-2-іл]-6-[5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он

40 (Приклад 161);

2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он (Приклад 170)

або її сіль.

[0093]

45 Сіль сполуки (I) бажано є фармакологічно прийнятною сіллю, та її приклади включають солі неорганічних основ, солі органічних основ, солі неорганічних кислот, солі органічних кислот, та солі основних та кислих амінокислот.

Бажані приклади солі органічних основ включають солі лужних металів, такі як сіль натрію, сіль калію тощо; солі лужно-земельних металів, такі як сіль кальцію, сіль магнію тощо; сіль

50 алюмінію та сіль амонію.

Бажані приклади солі органічних основ включають сіль триметиламіну, триетиламіну, піридину, піколіну, етаноламіну, діетаноламіну, триетаноламіну, трометамін [трис(гідроксиметил)метиламіну], трет-бутиламіну, циклогексиламіну, бензиламіну, дициклогексиламіну або N,N-добензилетилендіамін.

55 Бажані приклади солі неорганічних кислот включають сіль хлорводневої кислоти, бромводневої кислоти, азотної кислоти, сірчаної кислоти або фосфорної кислоти.

Бажані приклади солі органічних кислот включають сіль мурашиної кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, фталевої кислоти, фумарової кислоти, щавлевої кислоти, винної кислоти, малеїнової кислоти, лимонної кислоти, бурштинової кислоти, яблучної кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти або п-толуолсульфонової кислоти.

60

Бажані приклади солі основної амінокислоти включають сіль аргініну, лізину або орнітину.

Бажані приклади солі кислої амінокислоти включають сіль аспарагінової кислоти або глутамінової кислоти.

Серед вищенаведених солей, бажаними є солі неорганічної кислоти (бажано хлорводневої кислоти) або органічної кислоти (бажано трифтороцтової кислоти).

[0094]

Способи одержання сполуки (I) описані далі.

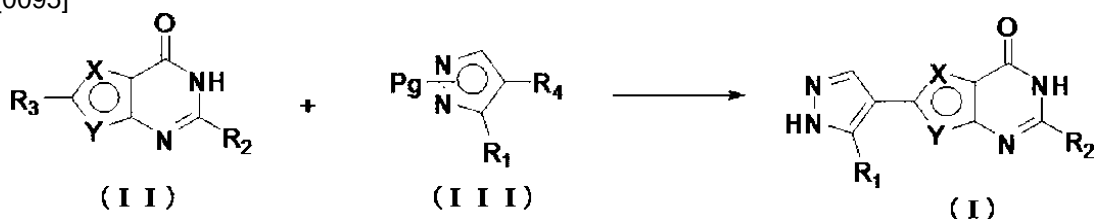
Сполуки на наступних реакційних схемах можуть утворювати солі, та приклади таких солей включають солі, подібні до солей сполуки (I).

Хоча сполуки, отримані на відповідних стадіях можуть використовуватись на наступній реакції у формі реакційної суміші як неочищений продукт, їх також можна відокремити від реакційної суміші відомим засобами, такими як перекристалізація, дистилювання, хроматографія тощо.

Сполуку (I) одержують, наприклад, за способом, показаним на наступній реакційній схемі, або аналогічним способом.

(Реакційна схема 1)

[0095]



[0096]

де Pg є захисною групою азоту піразолу. Приклади захисної групи включають трет-бутоксикарбоніл та N,N-диметиламіносальфоніл. R₃ означає атом галогену (наприклад, атом бром, атом хлору або атом йоду), R₄ є борною кислотою, боратом (наприклад, 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл), трифторметансульфоніл, або станніл, що має замісник (наприклад, трибутилстанніл), та інші символи є такими як визначено вище.

В цій реакції, сполуку (II) піддають реакції, відомій як реакція Сузукі, або реакції Стілла або подібній реакції, та сполуку піддають зняттю захисту для видалення захисної групи, коли необхідно, в результаті одержують сполуку (I).

Цю реакцію бажано здійснюють в присутності каталізатора паладію.

Кількість використаної сполуки (III) становить приблизно 1 - 3 еквіваленти сполуки (II).

Цю реакцію здійснюють в присутності основи.

Приклади основи включають карбонат натрію, карбонат калію та карбонат цезію. Кількість використаної основи становить приблизно 2 - 20 еквівалентів, по відношенню до сполуки (II).

Приклади каталізатору паладію включають комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) та дихлорметан та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0). Кількість використаного каталізатору паладію становить приблизно 0,01 - 1 еквівалент, по відношенню до сполуки (II).

Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають ароматичні вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен), етери (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксигетан), ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, вода, та суміш цих розчинників.

Цю реакцію здійснюють при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 150°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 50 годин, бажано приблизно 1 - 20 годин.

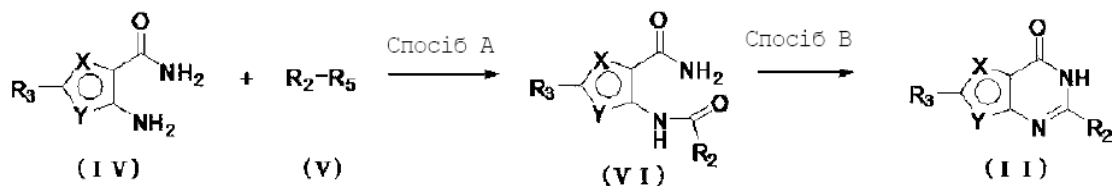
Сполука (III) може бути наявною на ринку, або її одержують за відомим способом.

[0097]

Сполуку (II) одержують за, наприклад, способом, показаним на наступній реакційній схемі, або аналогічним способом.

(Реакційна схема 2)

[0098]



[0099]

де R_5 означає карбоніл хлорид або карбокси, та інші символи є такими як визначено вище.
(Спосіб А)

5 В цій реакції, сполука (VI) одержують шляхом взаємодії сполуки (IV) зі сполукою (V).

Кількість сполуки (V) використаної у цій реакції зазвичай становить 1 - 10 еквівалентів, бажано 1 - 5 еквівалентів, по відношенню до сполуки (IV).

10 Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають етери (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан), ацетонітрил, амідри (наприклад, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідон) та суміш цих розчинників.

15 Коли використовують сполуку (V), де R_5 означає карбоніл хлорид, цю реакцію бажано здійснюють в присутності основи. Приклади основи включають піридин, N,N-диметилпіридин-4-амін, триетиламін та N-метил-N-(1-метилетил)пропан-2-амін. Кількість використаної основи становить 1 - 100 еквівалентів, бажано 1 - 10 еквівалентів, по відношенню до сполуки (IV). Коли використовують сполуку (V), де R_5 означає карбокси, цю реакцію здійснюють при відомих умовах конденсування. Приклади відомих умов конденсування включають умову, де N,N-диметилформамід співіснує з O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфатом та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміном, та у мову зазвичай відому як спосіб змішаного кислотного ангідриду, наприклад, умову, де співіснують 2-метилпропіл хлоркарбонат, триетиламін та тетрагідрофуран.

20 Цю реакцію здійснюють при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 150°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 50 годин, бажано приблизно 1 - 5 годин.

25 Сполука (IV) та сполука (V) можуть бути комерційно наявними продуктами або їх одержують, використовуючи відомі засоби.

(Спосіб В)

В цій реакції, сполуку (II) одержують шляхом циклізації сполуки (VI) в присутності основи.

Приклади основи в цій реакції включають гідроксид натрію. Кількість використаної основи становить 1 - 100 еквівалентів, бажано 1 - 10 еквівалентів, по відношенню до сполуки (VI).

30 Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають органічні розчинники, такі як спирти (метанол, етанол тощо); етери (тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан тощо); тощо, вода, та суміш цих розчинників.

35 Цю реакцію здійснюють при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 120°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 20 годин, бажано приблизно 1 - 4 години.

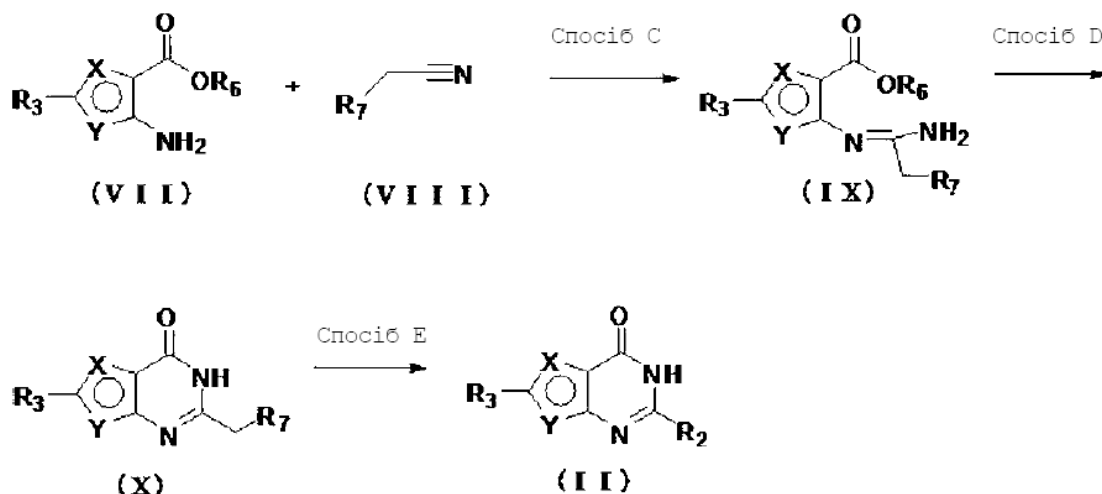
[0100]

Сполуку (II), де R_2 означає метил, заміщений аміно групою, необов'язково моно- або ді-заміщену замісником(и), вибраним з наступних:

- 40 (a) C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену,
 (b) C_{1-6} алкіл-карбоніл, необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену,
 (c) C_{1-6} алкокси-карбоніл, необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену,
 (d) C_{1-6} алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл), необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену,
 (e) карбамоїл, необов'язково моно- або ди-заміщеного C_{1-6} алкілом, необов'язково
 45 заміщеним 1 - 3 атомами галогену, та
 (f) ароматична гетероциклічна група (наприклад, тієніл, фурил, піридил, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл),
 одержують згідно з, наприклад, способом, показаним на наступній реакційній схемі або аналогічним способом.

50 (Реакційна схема 3)

[0101]



[0102]

де R₆ є C₁₋₆ алкіл, R₇ є атомом галогену (наприклад, атомом хлору), та інші символи є такими як визначено вище.

5 (Спосіб C)

В цій реакції, сполуку (IX) одержують шляхом взаємодії сполуки (VII) зі сполукою (VIII) в присутності кислоти.

Кількість сполуки (VIII), використаної у цій реакції, зазвичай становить 1 - 10 еквівалентів, бажано 1 - 5 еквівалентів, по відношенню до сполуки (VII). Приклади кислоти у цій реакції включають розчин хлорводневої кислоти/циклопентилметилового етеру. Кількість використаної кислоти зазвичай становить 1 - 100 еквівалентів, бажано 1 - 10 еквівалентів, по відношенню до сполуки (VII).

Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають етери (наприклад, діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан).

15 Цю реакцію здійснюють при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 120°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 20 годин, бажано приблизно 1 - 4 години.

(Спосіб D)

В цій реакції, сполуку (X) одержують нагріванням сполуки (IX) при пониженому тиску.

20 Цю реакцію здійснюють при нагріванні (приблизно 40 - 100°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 8 годин, бажано приблизно 1 - 4 години. Реакцію здійснюють при пониженому тиску (приблизно 4-10 Торр). Сполука (VII) та сполука (VIII) можуть бути комерційно наявними продуктами або їх одержують, використовуючи відомі засоби.

(Спосіб E)

25 В цій реакції, сполуку (II) одержують шляхом заміщення R₇ сполуки (X) первинним аміном, вторинним аміном, амідом, карбаматом, сульфонамідом або сечовиною, що відповідає аміно групі, необов'язково моно- або ді-заміщеної замісником(и), вибраним з наступних:

(a) C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену,

(b) C₁₋₆ алкіл-карбоніл необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену,

30 (c) C₁₋₆ алкокси-карбоніл необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену,

(d) C₁₋₆ алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл), необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену,

(e) карбамойл необов'язково моно- або ді-заміщеного C₁₋₆ алкілом необов'язково заміщеним 1 - 3 атомами галогену, та

35 (f) ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, тієніл, фурил, піридил, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, оксазоліл, тiazоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл).

Кількість первинного аміну, вторинного аміну, амиду, карбамату, сульфонамиду або сечовини, використаної у цій реакції зазвичай становить 1 - 10 еквівалентів, бажано 1 - 3 еквіваленти, по відношенню до сполуки (X).

40 Реакцію можна здійснювати в присутності основи.

Приклади основи включають карбонат калію. Кількість використаної основи становить зазвичай 1 - 10 еквівалентів, бажано 1 - 5 еквівалентів, по відношенню до сполуки (X).

Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають етери (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан), ацетонітрил, етилацетат, N,N-

диметилформамід, N,N-дметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, та суміш цих розчинників.

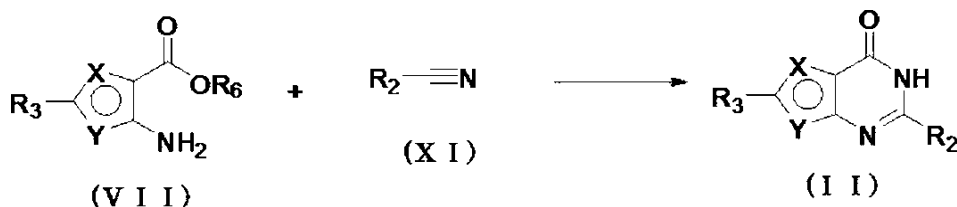
Реакцію можна здійснювати при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 120°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 - 20 годин, бажано приблизно 0,5 - 4 години.

[0103]

Сполука (II) також може бути одержана за, наприклад, способом, показаним на наступній реакційній схемі або аналогічним способом.

(Реакційна схема 4)

[0104]



[0105]

де кожен символ є таким як зазначено вище.

[0106]

В цій реакції, сполука (II) одержують шляхом взаємодії сполуки (VII) зі сполукою (XI) в присутності кислоти.

Кількість сполуки (XI), використаної у цій реакції зазвичай становить 1 - 10 еквівалентів, бажано 1 - 5 еквівалентів, по відношенню до сполуки (VII). Приклади кислоти у цій реакції включають розчин хлорводневої кислоти/циклопентилметилового етеру. Кількість використаної кислоти зазвичай становить 1 - 100 еквівалентів, бажано 1 - 10 еквівалентів, по відношенню до сполуки (VII). Реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника у реакції включають етери (наприклад, діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан).

Цю реакцію здійснюють при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 120°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 20 годин, бажано приблизно 1 - 4 години.

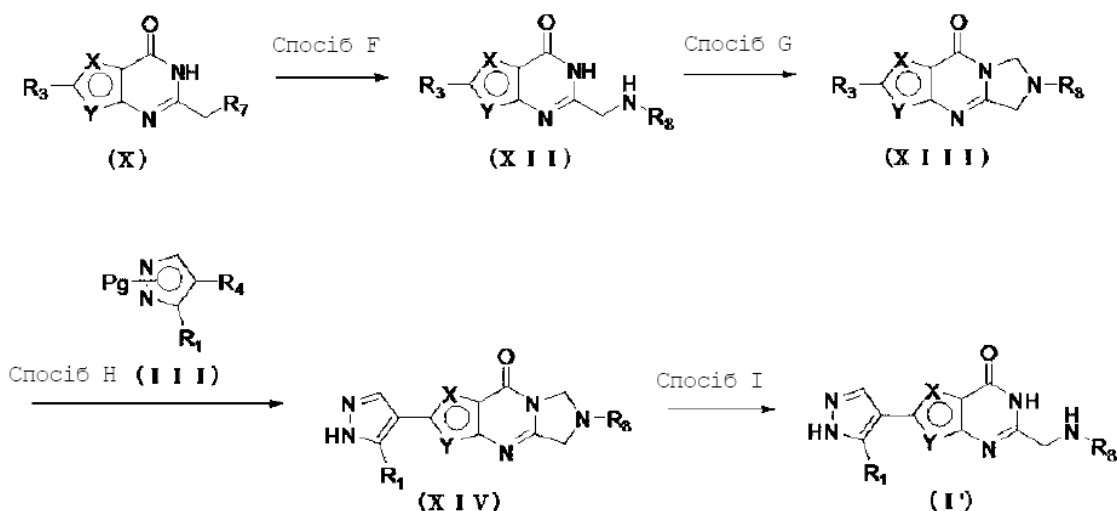
Сполука (XI) може бути наявною на ринку, або її одержують, використовуючи відомі засоби.

[0107]

Сполуку (I) одержують згідно з, наприклад, способом, показаним на наступній реакційній схемі, або аналогічним способом.

(Реакційна схема 5)

[0108]



[0109]

де

R₈ означає C₁₋₆ алкіл (наприклад, метил, етил), необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, вибраними з

(i) C₆₋₁₄ арилу (наприклад, фенолу), необов'язково заміщеного 1 - 3 C₁₋₆ алкокси (наприклад, метокси),

(ii) ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піридилу), та
 (iii) C₃₋₈ циклоалкілу (наприклад, циклопропілу), необов'язково заміщеного ароматичною гетероциклічною групою (наприклад, тієнілом), та інші символи є таким як визначено вище.

5 (Спосіб F)

В цій реакції, сполука (XII) одержують шляхом заміщення R₇ сполуки (X) первинним аміном таким же чином як у способі E, показаному на реакційній схемі 3. Приклади первинного аміну включають бензиламін.

(Спосіб G)

10 В цій реакції, сполука (XIII) одержують шляхом взаємодії сполуки (XII) з, наприклад, формальдегідом. Приклади формальдегід включають 37% водний розчин формальдегіду.

Кількість формальдегіду, використаного у цій реакції, зазвичай становить 10 - 1000 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XII).

15 Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника у реакції включають ароматичні вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилен), етери (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан), та суміш цих розчинників.

Цю реакцію здійснюють при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 150°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 50 годин, бажано приблизно 1 - 20 години.

20 (Спосіб H)

В цій реакції, сполуку (XIV) одержують зі сполуки (XIII) та сполуки (III) таким же чином як і у способі, показаному на реакційній схемі 1.

(Спосіб I)

25 В цій реакції, сполуку (I') одержують нагріванням сполуки (XIV) у трифтороцтовій кислоті в присутності спирту. Приклади спирту включають метанол, етанол, та суміш цих розчинників.

Кількість трифтороцтової кислоти, використаної у цій реакції, зазвичай становить 10 - 1000 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XIV).

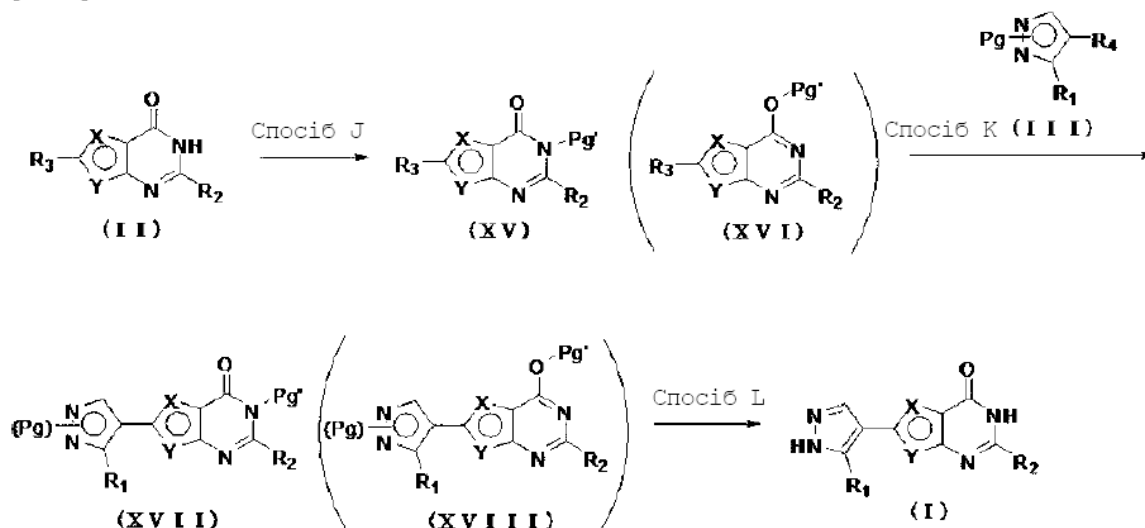
Реакцію можна здійснювати при нагріванні (приблизно 40 - 80°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 20 годин, бажано приблизно 1 - 10 години.

30 [0110]

Сполуку (I) одержують згідно з, наприклад, способом, показаним на наступній реакційній схемі або аналогічним способом.

(Реакційна схема 6)

[0111]



35

[0112]

де Pg' є захисною групою лактамного залишку. Приклади захисної групи включають [2-(триметилсиліл)етокси]метил та 2,4-диметоксибензил. Інші символи є такими як визначено вище.

40 (Спосіб J)

В цій реакції сполука (XV), сполука (XVI) або суміш сполуки (XV) та сполуки (XVI) одержують введенням захисної групи у лактамний залишок сполуки (II).

У одному варіанті втілення способу J, зокрема, коли [2-(триметилсиліл)етокси]метил вводять у лактамний залишок, сполуку (XV), сполуку (XVI) або суміш сполуки (XV) та сполуки

(XVI) одержують, наприклад, взаємодією сполуки (II) із [2-(хлорметокси)етил](триметил)силаном в присутності основи.

Приклади основи в цій реакції включають гідрид натрію. Кількість використаної основи становить зазвичай 1 - 5 еквівалентів, бажано 1 - 2 еквіваленти, по відношенню до сполуки (II).

5 Кількість [2-(хлорметокси)етил](триметил)силану, використаного у цій реакції, зазвичай становить 1 - 5 еквівалентів, бажано 1 - 2 еквіваленти, по відношенню до сполуки (II). Реакцію можна здійснювати з охолодженням (приблизно 0 - 10°C), при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 80°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 20 годин, бажано приблизно 1 - 3 години. Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику.

10 Приклади розчинника у реакції включають етери (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан).

У іншому варіанті втілення способу J, зокрема, коли 2,4-диметоксибензил вводять в лактамний залишок, сполуку (XV), сполуку (XVI) або суміш сполуки (XV) та сполуки (XVI) одержують, наприклад, піддаванням сполуки (II) та (2,4-диметоксифеніл)метанолу реакції, відомій як реакція Мітсунобу, наприклад, реакції з трифенілфосфіном та діетил (Е)-діазен-1,2-дикарбоксилат у розчиннику.

Кількість трифенілфосфіну, використаного у цій реакції становить приблизно 1 - 5 еквівалентів по відношенню до сполуки (II).

Кількість діетил (Е)-діазен-1,2-дикарбоксилату, використаного у цій реакції, становить приблизно 1 - 5 еквівалентів по відношенню до сполуки (II).

Кількість (2,4-диметоксифеніл)метанолу, використаного у цій реакції, становить приблизно 1 - 5 еквівалентів по відношенню до сполуки (II).

Приклади розчинника у цій реакції включають етери (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан).

25 Реакцію можна здійснювати з охолодженням (приблизно 0 - 10°C), при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 80°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 20 годин, бажано приблизно 1 - 8 години.

(Спосіб К)

В цій реакції, сполуку (XVII) одержують зі сполуки (XV) та сполуки (III), таким же чином як і у способі, показаному на реакційній схемі 1. Окрім цього, сполуку (XVIII) одержують зі сполуки (XVI) та сполуки (III) таким же чином. Більш того, таким же чином, сполуку (XVII), сполуку (XVIII), або суміш сполуки (XVII) та сполуки (XVIII) одержують з суміші сполуки (XV) та сполуки (XVI), та сполуки (III). Захисну групу на азоті піразолу сполуки (XVII) та сполуки (XVIII) інколи видаляють протягом цієї реакції.

35 (Спосіб л)

В цій реакції, сполуку (I) одержують шляхом видалення захисної групи сполуки (XVII), сполука (XVIII), або суміші сполуки (XVII) та сполуки (XVIII) за стандартним способом.

У одному варіанті втілення способу л, зокрема, коли захисною групою на азоті піразолу є т-бутоксикарбоніл, т-бутоксикарбоніл може бути підданий зняттю захисту шляхом взаємодії сполуки (XVII), сполуки (XVIII) або суміші сполуки (XVII) та сполуки (XVIII) з кислотою.

Приклади кислоти у цій реакції включають трифтороцтову кислоту, 10% розчин хлорводневої кислота/метанол, та 4М розчин хлорводневої кислота/етилацетат. Кількість використаної кислоти становить приблизно 10 - 5000 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XVII), сполуки (XVIII), або суміші сполуки (XVII) та сполуки (XVIII).

45 Для цієї реакції можна використовувати розчинник. Приклади розчинника включають спирти (наприклад, метанол, етанол). Реакцію можна здійснювати при кімнатній температурі або при нагріванні (приблизно 40 - 80°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 - 20 годин, бажано приблизно 0,5 - 3 години.

У іншому варіанті втілення способу л, зокрема, коли захисною групою лактамного залишку є [2-(триметилсиліл)етокси]метил, [2-(триметилсиліл)етокси]метил може бути підданий зняттю захисту шляхом взаємодії сполуки (XVII), сполуки (XVIII), або суміші сполуки (XVII) та сполуки (XVIII) з фторид-вмісним розчинником, або реакції з кислотою.

Приклади фторид-вмісного розчиннику у цій реакції включають 1М розчин N,N,N-трибутилбутан-1-амоній фторид/тетрагідрофуран. Кількість використаного фториду становить приблизно 5 - 50 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XVII), сполуки (XVIII), або суміші сполуки (XVII) та сполуки (XVIII). Реакцію бажано здійснюють при нагріванні (приблизно 40 - 80°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 20 годин, бажано приблизно 1 - 8 години. Приклади кислоти у цій реакції включають трифтороцтову кислоту, 10% розчин хлорводневої кислотаметанол, та 4М розчин хлорводневої кислота/етилацетат. Кількість використаної кислоти становить приблизно 10 - 5000 еквівалентів по відношенню до сполуки (XVII), сполуки (XVIII)

або суміші сполуки (XVII) та сполуки (XVIII). Реакцію можна здійснювати при кімнатній температурі або при нагріванні (приблизно 40 - 80°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 20 годин, бажано приблизно 1 - 3 години.

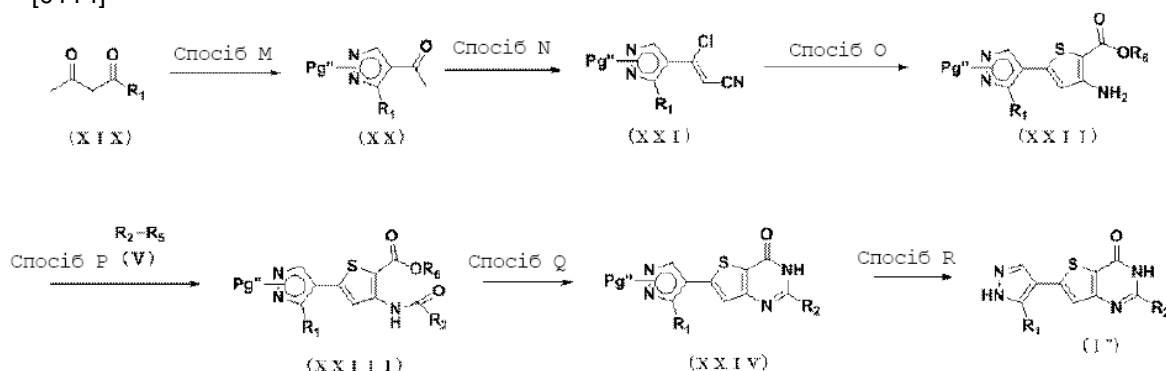
У іншому варіанті втілення способу л, зокрема, коли захисною групою лактамного залишку є 2,4-диметоксибензил, 2,4-диметоксибензил може бути підданий зняттю захисту шляхом реакції з кислотою. Приклади кислоти у цій реакції включають трифтороцтової кислоти. Кількість використаної кислоти становить приблизно 10 - 5000 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XVII), сполуки (XVIII), або суміші сполуки (XVII) та сполуки (XVIII). Для цієї реакції може бути використаний розчинник. Приклади розчинника включають дихлорметан та воду. Реакцію можна здійснювати при нагріванні (приблизно 40 - 100°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 20 годин, бажано приблизно 1 - 8 години.

[0113]

Сполуку (I) одержують згідно з, наприклад, способом, показаним на наступній реакційній схемі, або аналогічним способом.

(Реакційна схема 7)

[0114]



[0115]

де Pg" є захисною групою на азоті піразолу. Приклади захисної групи включають бензил, трет-бутил та 4-метоксибензил. Інші символи є такими як визначено вище.

(Спосіб M)

В цій реакції, сполука (XIX) взаємодіє з 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміном (спосіб M-1), та після цього взаємодіє з гідразиним, що має Pg" групу або його сіллю (спосіб M-2) з отриманням сполуки (XX). Сполука (XIX), 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін, та гідразин, що має Pg" групу, або його сіль можуть бути комерційно наявними продуктами, або одержують, використовуючи відомі засоби.

(Спосіб M-1)

Кількість 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміну використаного у цій реакції зазвичай становить 1 - 10 еквівалентів, бажано 1 - 2 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XIX). Реакцію можна здійснювати при нагріванні (приблизно 60 - 100°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 50 годин, бажано приблизно 1 - 5 години.

(Спосіб M-2)

Кількість гідразину, що має Pg" групу або його солі, використаного у цій реакції зазвичай становить 1 - 5 еквівалентів, бажано 1 - 2 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XIX). Реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають етери (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан). Цю реакцію здійснюють з охолодженням (приблизно 0 - 10°C), при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 100°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 30 хв. - 5 годин, бажано приблизно 30 хв. - 1 година.

(Спосіб N)

В цій реакції, сполука (XX) взаємодіє з реагентом Вільсмайєра (спосіб N-1), та після цього взаємодіє з гідрохлоридом гідроксиламіну (спосіб N-2) з отриманням сполуки (XXI). Захисна група на азоті піразолу може бути видалена протягом реакції у способі N-2. У цьому випадку, сполуку (XXI) одержують шляхом взаємодії з галідом, що має Pg" групу, в присутності основи (спосіб N-3).

(Спосіб N-1)

Кількість реагенту Вільсмайєра, використаного у цій реакції, зазвичай становить 1 - 10 еквівалентів, бажано 1 - 5 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XX). Реагент Вільсмайєра одержують з N,N-диметилформаміду та оксихлориду фосфору при відомих умовах. Наприклад,

оксихлорид фосфору додають до N,N-диметилформаміду охолоджуючи на льоду та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. - 1 години.

Реакцію можна здійснювати при кімнатній температурі або при нагріванні (приблизно 40 - 60°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 30 хв. - 2 годин, бажано приблизно 30 хв. - 1 години.

(Спосіб N-2)

Кількість гідрохлориду гідроксил аміну, використаного у цій реакції, зазвичай становить 5 - 20 еквівалентів, бажано 5 - 10 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XX). Захисна група на азоті піразолу може бути видалена протягом цієї реакції. Реакцію можна здійснювати при нагріванні (приблизно 50 - 80°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 - 8 годин, бажано приблизно 0,5 - 2 години.

(Спосіб N-3)

Приклади галідів, що мають Pg" групу, у цій реакції включають (бромметил)бензол та 1-(хлорметил)-4-метоксибензол. Кількість використаних галідів, що мають Pg" групу, зазвичай становить 1 - 3 еквіваленти, бажано 1 - 2 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XX). Приклади основи в цій реакції включають карбонат калію. Кількість використаного карбонату калію становить зазвичай 1 - 5 еквівалентів, бажано 1 - 3 еквіваленти. Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, та суміш цих розчинників. Реакцію можна здійснювати при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 120°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 2 - 48 годин, бажано приблизно 6 - 24 години.

(Спосіб O)

В цій реакції, сполука (XXI) взаємодіє з сульфанілацетатом, що має R₆ групу, в присутності основи з отриманням сполуки (XXII).

Кількість сульфанілацетату, що має R₆ групу, використаного у цій реакції зазвичай становить 1 - 3 еквіваленти, бажано 1 - 2 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XXI). Сульфанілацетат, що має R₆ групу, може бути наявним на ринку, або його одержують, використовуючи відомі засоби. Приклади основи в цій реакції включають неорганічні основи (наприклад, гідрид натрію, карбонат калію, карбонат цезію) та органічні основи (наприклад, триетиламін, N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-амін). Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають N,N-диметилформамід. Реакцію можна здійснювати з охолодженням (приблизно 0 - 10°C), при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 100°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 30 хв. - 5 годин, бажано приблизно 30 хв. - 2 години.

(Спосіб P)

В цій реакції, сполуку (XXIII) одержують зі сполуки (XXII) та сполуки (V) таким же чином як у способі A, показаному на реакційній схемі 2.

(Спосіб Q)

В цій реакції, сполуку (XXIV) одержують зі сполуки (XXIII), таким же чином як у способі B, показаному на реакційній схемі 2.

(Спосіб R)

В цій реакції, сполуку (I") одержують піддаванням сполуки (XXIV) зняттю захисту Pg" групи. Наприклад, сполука (XXIV), що має бензольну групу як Pg" групу, взаємодіє з гідроксид паладію на вуглєці у мурашиній кислоті в атмосфері водню з отриманням сполуки (I"). Кількість гідроксид паладію на вуглєці використаного у цій реакції є каталітичною кількістю - еквівалентною кількістю, по відношенню до сполуки (XXIV). Атмосфера водню у цій реакції означає 1 - 3 атм. Реакцію можна здійснювати при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 100°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 2 - 120 годин, бажано приблизно 8 - 24 години.

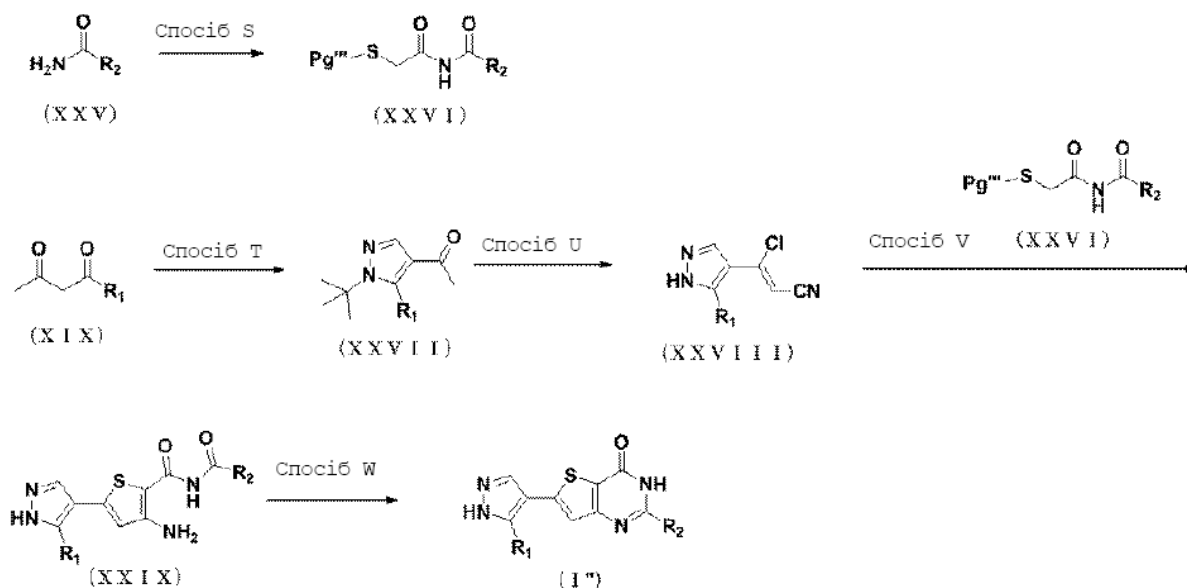
Окрім цього, наприклад, сполуку (XXIV), що має 4-метоксибензил групу як Pg" групу, нагрівають у трифтороцтовій кислоті в присутності метоксибензолу з отриманням сполуки (I"). Кількість метоксибензолу, використаного у реакції, становить 1 - 5 еквівалентів. Реакцію можна здійснювати при нагріванні (приблизно 40 - 100°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 8 - 48 годин, бажано приблизно 8 - 24 години.

[0116]

Сполуку (I) одержують згідно з, наприклад, способом, показаним на наступній реакційній схемі або аналогічним способом.

(Реакційна схема 8)

[0117]



[0118]

де Pg''' є захисною групою оп атом сірки. Приклади захисної групи включають ацетил. Інші символи є такими як визначено вище.

5 (Спосіб S)

В цій реакції, сполука (XXV) взаємодіє з хлорацетил хлоридом (спосіб S-1), та після цього взаємодіє з тіолом, що має Pg''' групу в присутності основи (спосіб S-2) з отриманням сполуки (XXVI).

(Спосіб S-1)

10 Кількість хлорацетил хлориду використаного у цій реакції зазвичай становить 2 - 10 еквівалентів, бажано 2 - 4 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XXV). Реакцію можна здійснювати при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 120°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 3 - 24 години, бажано приблизно 12 - 18 годин.

15 (Спосіб S-2)

Кількість тіолу, що має Pg''' групу, використаного у цій реакції зазвичай становить 1 - 2 еквіваленти, бажано 1 - 1,1 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XXV). Кількість основи (наприклад, карбонат калію, триетиламін) використаного у цій реакції зазвичай становить 1 - 2 еквіваленти, бажано 1 - 1,1 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XXV). Реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають тетрагідрофуран. Реакцію можна здійснювати охолоджуючи на льоду (приблизно -5 - 5°C) або при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 0,1 - 1 годин, бажано приблизно 0,1 - 0,5 години.

25 Сполука (XXV) та хлорацетил хлорид можуть бути комерційно наявними продуктами, або одержують, використовуючи відомі засоби.

(Спосіб T)

В цій реакції, сполука (XIX) взаємодіє з 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміном (спосіб T-1), та після цього взаємодіє з трет-бутилгідразином або її сіллю (спосіб T-2) з отриманням сполуки (XXVII). Сполука (XIX) та трет-бутилгідразин або її сіль можуть бути комерційно наявними продуктами.

30 (Спосіб T-1)

Кількість 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміну, використаного у цій реакції зазвичай становить 1 - 10 еквівалентів, бажано 1 - 2 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XIX). Реакцію можна здійснювати при нагріванні (приблизно 60 - 100°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 1 - 50 годин, бажано приблизно 1 - 5 години.

35 (Спосіб T-2)

Кількість трет-бутилгідразину або його солі, використаного у цій реакції, зазвичай становить 1 - 5 еквівалентів, бажано 1 - 2 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XIX). Реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають етери (наприклад, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан). Реакцію можна здійснювати з охолодженням (приблизно 0 - 10°C), при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 100°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 30 хв. - 5 годин, бажано приблизно 30 хв. - 1 години.

(Спосіб U)

В цій реакції, сполука (XXVII) взаємодіє з реагентом Вілсмайєра (спосіб U-1), та після цього взаємодіє з гідрохлоридом гідроксиламіну (спосіб U-2) з отриманням сполуки (XXVIII).

(Спосіб U-1)

5 Кількість реагенту Вільсмайєра, використаного у цій реакції, зазвичай становить 1 - 10 еквівалентів, бажано 1 - 5 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XXVII). Реагент Вільсмайєра одержують з N,N-диметилформаміду та оксихлориду фосфору при відомих умовах (наприклад, оксихлорид фосфору додають до N,N-диметилформаміду, охолоджуючи на льоду, та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. - 1 години).

10 Цю реакцію здійснюють при кімнатній температурі або при нагріванні (приблизно 40 - 60°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 30 хв. - 2 годин, бажано приблизно 30 хв. - 1 години.

(Спосіб U-2)

15 Кількість гідрохлориду гідроксиламіну, використаного у цій реакції, зазвичай становить 5 - 20 еквівалентів, бажано 5 - 10 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XXVII). Цю реакцію здійснюють при нагріванні (приблизно 40 - 60°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 30 хв. - 2 години, бажано приблизно 30 хв. - 1 годину.

(Спосіб V)

В цій реакції, сполуку (XXIX) одержують шляхом взаємодії сполуки (XXVIII) зі сполукою (XXVI) в присутності основи.

20 Кількість сполуки (XXVI), використаної у цій реакції, зазвичай становить 1 – 1,5 еквіваленти, бажано 1 - 1,1 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XXVIII). Кількість основи (наприклад, карбонат калію, карбонат цезію), використаної у цій реакції зазвичай становить 1 - 2 еквіваленти, бажано 1 – 1,2 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XXVIII). Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, та суміш цих розчинників. Цю реакцію здійснюють охолоджуючи на льоду (приблизно -5 - 5°C) або при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 0,5 - 5 годин, бажано приблизно 0,5 - 2 години.

(Спосіб W)

30 В цій реакції, сполуку (I'') одержують шляхом взаємодії сполуки (XXIX) з кислотою або основою.

Приклади кислоти у цій реакції включають розведену хлорводневу кислоту та трифтороцтову кислоту. Кількість використаної кислоти зазвичай становить 2 - 20 еквівалентів, бажано 5 - 10 еквівалентів, по відношенню до сполуки (XXIX). Приклади основи в цій реакції включають водний розчин гідроксиду натрію, карбонату калію та гідриду натрію. Кількість використаної основи становить зазвичай 1 - 10 еквівалентів, бажано 2 - 5 еквіваленти, по відношенню до сполуки (XXIX). Цю реакцію бажано здійснюють у розчиннику. Приклади розчинника включають метанол, N,N-диметилформамід, та суміш цих розчинників. Цю реакцію здійснюють при кімнатній температурі (приблизно 15 - 30°C) або при нагріванні (приблизно 40 - 120°C). Час реакції зазвичай становить приблизно 0,2 - 72 годин, бажано приблизно 0,2 - 5 години.

[0119]

Сполуку в рамках даного винаходу також одержують, застосовуючи відомі засоби до сполуки (I) для перетворення замісника (тобто, введення замісника та перетворення функціональної групи).

45 Для перетворення замісника використовують відомі традиційні способи. Їх приклади включають перетворення на карбокси групу гідролізом естеру, перетворення на карбамоїл амідуванням карбокси групи, перетворення на гідроксиметил відновленням карбокси групи, перетворення спирт відновленням або алкілуванням карбонільної групи, відновлювальне амінування карбонільної групи, оксимування карбонільної групи, ацилювання аміно групи, карбомідування аміно групи, сульфонування аміно групи, алкілування аміно групи, заміщення або амінування активної групи галогену аміном, алкілування гідрокси групи, заміщення або амінування гідрокси групи.

55 Коли реактивний залишок, що викликає необ'єктивну реакцію, присутній протягом введення замісників та перетворення функціональних груп, захисну групу вводять заздалегідь по мірі необхідності у реактивний залишок за відомими способами, та захисну групу видаляють за відомими способами після об'єктивної реакції, завдяки чому також можна одержати сполуку даного винаходу.

Наприклад, коли вихідна сполука або проміжна мають аміно групу, карбоксильну групу або гідрокси як замісник, ці групи можуть бути захищені захисною групою, яку зазвичай

використовують у хімії пептидів тощо. У цьому випадку, потрібну сполуку одержують видаленням захисної групи, у разі потреби, після реакції.

Приклади аміно-захисної групи включають форміл; C₁₋₆ алкіл-карбоніл, C₁₋₆ алкокси-карбоніл, бензоїл, C₇₋₁₀ аралкіл-карбоніл (наприклад, бензилкарбоніл), C₇₋₁₄ аралкілокси-карбоніл (наприклад, бензилоксикарбоніл, 9-флуоренілметоксикарбоніл), тритіл, фталоїл, N,N-диметиламінометилен, заміщений силіл (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл) та C₂₋₆ алкеніл (наприклад, 1-аліл). Ці групи є необов'язково заміщеними 1 - 3 замісниками, вибраними з атому галогену, C₁₋₆ алкокси та нітро групи.

Приклади карбокси-захисної групи включають C₁₋₆ алкіл, C₇₋₁₁ аралкіл (наприклад, бензил), феніл, тритіл, заміщений силіл (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл) та C₂₋₆ алкеніл (наприклад, 1-аліл). Ці групи є необов'язково заміщеними 1 - 3 замісниками, вибраними з атом галогену, C₁₋₆ алкокси та нітро групи.

Приклади гідрокси-захисної групи включають C₁₋₆ алкіл, феніл, тритіл, C₇₋₁₀ аралкіл (наприклад, бензил), форміл, C₁₋₆ алкіл-карбоніл, бензоїл, C₇₋₁₀ аралкіл-карбоніл (наприклад, бензилкарбоніл), 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідрофурил, заміщений силіл (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл) та C₂₋₆ алкеніл (наприклад, 1-аліл). Ці групи є необов'язково заміщеними 1 - 3 замісниками, вибраними з атом галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси та нітро групи. Для видалення вищенаведеної захисної групи, застосовують відомий спосіб, наприклад, спосіб, описаний у Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley та Sons (1980). Наприклад, застосовуваний спосіб використовує кислоту, основу, УФ-опромінення, гідразин, феніл гідразин, натрію N-метилдитіокарбамат, тетрабутиламоній фторид, паладій ацетат, триалкілсиліл галід (наприклад, триметилсиліл йодид, триметилсиліл бромід) тощо, відновлення тощо.

[0120]

Залежно від типу замісника вихідної сполуки, вихідну сполуку з різними замісниками одержують вищевказаним перетворенням замісника, як вихідний матеріал, зі сполуки, одержаної вищенаведеним способом одержання.

[0121]

Сполуку (I), яка є продуктом вищенаведеної реакції, одержують як окрему сполуку або як суміш.

Таким чином отриману сполуку (I) ізолюють та очищують відомим засобами відділення, такі як концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перехід, хроматографія тощо.

Коли сполуку (I) одержують у вільній формі, її можна перетворити на бажану сіль відомим способом або аналогічним йому способом; навпаки, коли сполуку (I) одержують як сіль, її можна перетворити на вільну форму або іншу бажану сіль відомим способом або аналогічним йому способом.

[0122]

Коли сполука (I) має ізомер, такий як оптичний ізомер, стереоізомер, регіоізомер, ротамер тощо, такий ізомер та їх суміш є також включеними у сполуку (I). Наприклад, коли сполука (I) має оптичний ізомер, оптичний ізомер виділяють з рацемату, який також включений у сполуку (I). Ці ізомери одержують як окремі продукти відомими технологіями синтезу та розділення (наприклад, концентрування, екстракція розчинником, колоночна хроматографія, перекристалізація).

[0123]

Сполука (I) може знаходитись в кристалічній формі, та кристалічна форма кристалу може бути одиничною або множинною, обидві ці форми є включеними у сполуку (I). Кристал одержують відомим способами кристалізації.

Окрім цього, сполука (I) може бути фармацевтично прийнятним співкристалом або сіллю співкристалу. У даному документі, співкристал або сіль співкристалу означають кристалічну сполуку, яка складається з двох або більше видів певних твердих речовин, кожна з яких має різні фізичні властивості (наприклад, структура, температура плавлення, теплота плавлення, гігроскопічність та стабільність) при кімнатній температурі. Співкристал або сіль співкристалу одержують за відомими способами співкристалізації.

Сполука (I) може означати гідрат, не-гідрат, сольват або не-сольват, всі з яких є включеними у сполуку (I).

Сполука, помічена ізотопом (наприклад, ²H, ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²⁵I) тощо, також включена у сполуку (I).

[0124]

Пролікарська форма сполуки (I) даного винаходу означає сполуку, перетворену на сполуку (I) внаслідок взаємодії з ферментом, кислотою шлункового соку тощо, при фізіологічних умовах у живому організмі, тобто, сполуку перетворену на сполуку (I) окисдуванням, відновленням, гідролізом, тощо; сполуку ферментативно перетворену на сполуку (I) гідролізом внаслідок взаємодії з кислотою шлункового соку тощо. Пролікарська форма сполуки (I) може бути сполукою, одержаною піддаванням аміно групи сполуки (I) ацилюванню, алкілюванню або фосфорилуванню (наприклад, сполукою, отриманою піддаванням аміно групи сполуки (I) ейкозанилюванню, аланілюванню, пентиламінокарбонілуванню, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метоксикарбонілуванню, тетрагідрофурилуванню, піролідилметилуванню, півалоїлоксиметилуванню або трет-бутилуванню); сполукою, отриманою піддаванням гідрокси групи сполуки (I) ацилюванню, алкілюванню, фосфорилуванню або боруванню (наприклад, сполукою, отриманою піддаванням гідрокси групи сполуки (I) ацетилюванню, пальмітоїлуванню, пропаноїлуванню, півалоїлуванню, сукцинілуванню, фумарилуванню, аланілуванню або диметиламінометилкарбонілуванню); сполукою, отриманою піддаванням карбоксильної групи сполуки (I) етерифікації або амідуванню (наприклад, сполукою, отриманою піддаванням карбоксильної групи сполуки (I) етил етерифікації, феніл естерифікації, карбоксиметил етерифікації, диметиламінометил етерифікації, півалоїлоксиметил етерифікації, етоксикарбонілоксидетил етерифікації, фталідил етерифікації, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил етерифікації, циклогексиксикарбонілетил етерифікації або метиламідуванню) тощо. Будь-яку з цих сполук одержують зі сполуки (I) за відомим способом.

Пролікарською формою сполуки (I) може також бути форма, перетворена на сполуку (I) при фізіологічних умовах, таких як описані у IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, pp. 163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

[0125]

Сполука (I) або її пролікарська форма (в описі, інколи вживають абривеатуру "сполука даного винаходу") має інгібіторну активність Cdc7, яка є агентом для профілактики або лікування раку, інгібітором росту ракових клітин та агентом, що пригнічує метастази раку.

Завдяки тому, що сполука даного винаходу проявляє сильну інгібіторну активність на Cdc7, та також є більш ефективною, має кращу фармакокінетику (наприклад, абсорбцію, розподілення, метаболізм, екскрецію), розчинність (наприклад, розчинність у воді), взаємодію з іншими фармацевтичними продуктами (наприклад, інгібіторна дія на ферменти, що метаболізують ліки), безпечність (наприклад, гостра токсичність, хронічна токсичність, генетична токсичність, репродуктивна токсичність, кардіотоксичність, карциногенність) та стабільність (наприклад, хімічна стабільність, стабільність до дії ферментів тощо), вона є придатною як лікарській засіб.

Завдяки тому, що сполука даного винаходу проявляє низьку інгібіторну активність проти протеїн кіназ, окрім Cdc7, вона є придатною як агент для профілактики або лікування раку, що знижує токсичність для нормальних клітин.

Відповідно, сполука даного винаходу використовується для надлишкової інгібувальної (аномальної) Cdc7 дії на ссавців (наприклад, мишей, пацюків, гризунів, кролів, котів, собак, велику рогату худобу, овець, мавп, людей).

Сполука даного винаходу використовується як медикамент, такий як агент для профілактики або лікування захворювання, можливо викликаного Cdc7, наприклад, рак [наприклад, рак товстого кишечника (наприклад, рак товстого кишечника, рак прямої кишки, анальний рак, спадковий рак товстого кишечника, спадковий неполіпозний рак товстого кишечника, шлунково-кишкова стромальна пухлина), рак легенів (наприклад, недрібноклітинний рак легенів, дрібноклітинний рак легенів, злоякісна мезотеліома), мезотеліома, рак підшлункової залози (наприклад, рак панкреатичного каналу, панкреатична ендокринна пухлина), фарінгеальний рак, рак гортані, рак стравоходу, рак шлунку (наприклад, папілярна аденокарцинома, мукозна аденокарцинома, аденосквамозна карцинома), дуоденальний рак, рак тонкого кишечника, рак молочної залози (наприклад, інфільтруюча внутрішньопотокова карцинома, неінфільтруюча внутрішньопотокова карцинома, запальний рак молочної залози), рак яєчників (наприклад, епітеліальна карцинома яєчників, екстрагонадна пухлина статевих клітин, пухлина статевих клітин яєчників, погранична пухлина яєчників), пухлина сім'яника, рак простати (наприклад, гормоно-залежний рак простати, негормоно-залежний рак простати), рак печінки (наприклад, печінковоклітинний рак, первинний рак печінки, позапечінковий рак жовчного протоку), рак щитоподібної залози (наприклад, медулярна карцинома щитоподібної залози), рак нирок (наприклад, карцинома ниркових клітин, перехідно-клітинна карцинома ниркової миски та

сечового проходу), рак матки (наприклад, рак цервікального каналу, рак тіла матки, саркома матки), пухлина мозку (наприклад, медулобластома, гліома, шишкоподібна астроцитом, пілоїдна астроцитом, дифузна астроцитом, анапластична астроцитом, аденома гіпофізу), ретінобластома, рак шкіри (наприклад, пухлина базальних клітин, злоякісна меланома), саркома

5 (наприклад, рабдомиосаркома, лейоміосаркома, саркома м'яких тканин), злоякісна пухлина кісток, рак сечового міхура, гематологічний рак (наприклад, множинна міелома, лейкемія, злоякісна лімфома, хвороба Ходжкінса, хронічна проліферативна хвороба костного мозку), рак невідомої первинної локалізації], інгібітор росту раку, агент, що пригнічує метастази раку, промотор апоптозу, тощо.

10 Зокрема, сполука даного винаходу є ефективною проти гематологічного раку, раку молочної залози, раку товстого кишечника, раку легенів, раку підшлункової залози тощо.

[0126]

Сполуку даного винаходу вводять, як медикамент, орально або парентерально саму по собі або у суміші з фармакологічно прийнятним носієм вищевказаному ссавцю.

15 Лікарський засіб, що містить сполуку даного винаходу (інколи посилаються на абревіатуру "лікарський засіб даного винаходу") детально описаний нижче.

Приклади дозованої форми лікарського засобу даного винаходу для орального введення сполуки даного винаходу включають оральні композиції, такі як таблетка (включаючи таблетка з цукровим покриттям, таблетка з плівковим покриттям, сублінгвальна таблетка, букальна таблетка, оральна таблетка, що швидко розкладається), пілюля, гранула, порошок, капсула

20 (включаючи м'яку капсулу, мікрокапсулу), сироп, емульсія, суспензія та плівки (наприклад, оральна мукозальна адгезивна плівка). Приклади дозованої форми лікарського засобу даного винаходу для парентерального введення включають ін'єкції, просочувальні речовини, крапельне вливання, трансдермальний агент (наприклад, іонтофорез трансдермального агента) та супозиторій. Також ефективно готувати лікарську форму з уповільненням вивільнення шляхом об'єднання сполуки даного винаходу з придатною основою (наприклад, полімер масляної кислоти, полімер гліколевої кислоти, співполімер масляна кислота-гліколева кислота, суміш полімеру масляної кислоти та полімеру гліколевої кислоти, естер полі гліцерину та жирних кислот).

30 [0127]

Лікарський засіб даного винаходу одержують за відомим способом одержання, що зазвичай використовують у галузі фармацевтичних лікарських форм (наприклад, спосіб, описаний у Японській Фармакопеї). Окрім цього, лікарський засіб даного винаходу може відповідно містити, коли необхідно, відповідну кількість добавок, що зазвичай використовують у фармацевтиці, такі

35 як ексціпієнт, зв'язувальна речовина, дезінтегрант, лубрикант, підсолоджувач, поверхнево-активна речовина, суспендувальний агент, емульсифікатор, барвник, консервант, ароматизатор, коригент, стабілізатор, згущувач тощо.

Приклади вищенаведеного фармакологічно прийнятного носія включають ці добавки.

[0128]

40 Наприклад, таблетку одержують, використовуючи ексціпієнт, зв'язувальну речовину, дезінтегрант, лубрикант тощо, та пілюлю та гранулу одержують, використовуючи ексціпієнт, зв'язувальну речовину та дезінтегрант. Окрім цього, порошок та капсулу одержують, використовуючи ексціпієнт тощо, сироп одержують, використовуючи підсолоджувач тощо, та емульсію та суспензію одержують, використовуючи суспендувальний агент, поверхнево-активну речовину, емульсифікатор тощо.

[0129]

Приклади ексціпієнта включають наступні: лактоза, очищений цукор, глюкоза, крохмаль, цукроза, кристалічна целюлоза, порошкоподібна солодка, манітол, гідрокарбонат натрію, фосфат кальцію та сульфат кальцію.

50 Приклади зв'язувальної речовини включають 5 - 10 мас.% крохмальної рідкої пасти, 10 - 20 мас.% розчину гуміарабіку або желатину, 1 - 5 мас.% розчину трагаканту, розчину карбоксиметилцелюлози, розчину альгілату натрію та гліцерин.

Приклади дезінтегранту включають крохмаль та карбонат кальцію.

Приклади лубриканту включають стеарат магнію, стеаринову кислоту, стеарат кальцію та очищений тальк.

55 Приклади підсолоджувача включають глюкозу, фруктозу, інвертний цукор, сорбітол, ксилітол, гліцерин та простий сироп.

Приклади поверхнево-активної речовини включають лаурилсульфат натрію, полісорбат 80, естер сорбітану та моножирної кислоти та поліоксил 40 стеарат.

Приклади суспендувального агента включають гуміарабік, альгінат натрію, натрію карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза та бентоніт.

Приклади емульсифікатора включають гуміарабік, трагакант, желатин, полісорбат 80.

[0130]

Наприклад, коли лікарський засіб даного винаходу знаходиться у формі таблетки, таблетку одержують за відомим способом, шляхом додавання, наприклад, ексціпієнта (наприклад, лактоза, очищений цукор, крохмаль), дезінтегранта (наприклад, крохмаль, карбонат кальцію), зв'язувальної речовини (наприклад, крохмаль, гуміарабік, карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлоза) або лубриканта (наприклад, тальк, стеарат магнію, поліетиленгліколь 6000) до сполуки даного винаходу, формування суміші під тиском, та потім, коли необхідно, нанесення покриття за відомим способом, з метою маскування смаку, кишкового покриття або стабільності. Приклади покривного агента включають гідроксипропілметилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, поліоксиетиленгліколь, Tween 80, pluronic F68, целюлози ацетат фталат, гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксиметилцелюлози ацетат сукцинат, Еудрагіт (виробництва Rohm, Germany, співполімер метакрилова кислота-акрилова кислота) та барвник (наприклад, червоний оксид заліза, діоксин титану). Таким чином отримана таблетка може представляти будь-яку лікарську форму з миттєвим вивільненням та уповільненим вивільненням.

[0131]

Приклади вищенаведеної ін'єкції включають внутрішньовенні ін'єкції а також підшкірні ін'єкції, внутрішньошкіряні ін'єкції, внутрішньом'язові ін'єкції, інстиляція тощо.

[0132]

Такі ін'єкції одержують за відомим способами, або шляхом розчинення, суспендування або емульгування сполуки даного винаходу у стерильній водній або олійній рідині. Приклади водної рідини включають ізотонічний сольовий розчин, глюкозу та інші допоміжні агенти (наприклад, D-сорбітол, D-манітол, хлорид натрію) тощо. Водні рідина може містити придатні солюбілізатори, наприклад, спирт (наприклад, етанол), поліспирт (наприклад, пропіленгліколь, поліетиленгліколь), та нон-іонні поверхнево-активні речовини (наприклад, полісорбат 80, HCO-50). Приклади олійної рідини включають кунжутну олію, соєве масло тощо. Олійна рідина може містити придатні солюбілізатори. Приклади солюбілізаторів включають бензил бензоат, бензиловий спирт тощо. Окрім цього, ін'єкції можуть містити буферувальні агенти (наприклад, фосфатний буфер, натрій ацетатний буфер), заспокійливі (наприклад, бензалконіум хлорид, прокаїн гідрохлорид), стабілізатори (наприклад, альбумін людської сироватки, поліетиленгліколь), консерванти (наприклад, бензиловий спирт, фенол) тощо. Одержані ін'єкції зазвичай наповнюють у ампули.

[0133]

Хоча вміст сполуки даного винаходу у лікарському засобі даного винаходу залежить від виду фармацевтичної форми, він зазвичай становить приблизно 0,01 - 100 мас.%, бажано приблизно 2 - 85 мас.%, більш бажано приблизно 5 - 70 мас.%, по відношенню до всієї лікарської форми.

[0134]

Хоча вміст добавки у лікарському засобі даного винаходу залежить від виду фармацевтичної форми, він зазвичай становить приблизно 1 - 99,9 мас.%, бажано приблизно 10 - 90 мас.%, по відношенню до всієї лікарської форми.

[0135]

Сполука даного винаходу є стабільною та низько токсичною, та є безпечною для застосування. Хоча денна доза залежить від стану та маси тіла пацієнта, виду сполуки, шляху введення тощо, у випадку, наприклад, орального введення пацієнтам для лікування раку, денна доза для дорослої людини (маса тіла приблизно 60 кг) становить приблизно 1 - 1000 мг, бажано приблизно 3 - 300 мг, більш бажано приблизно 10 - 200 мг, як сполука даного винаходу, яка може вводиться як одноразово або у 2 або 3 порції на добу.

[0136]

Коли сполуку даного винаходу вводять парентерально, її зазвичай вводять у формі рідини (наприклад, ін'єкції). Хоча денна доза залежить від об'єкта введення, органу що лікують, симптому, способу введення тощо, вона становить, наприклад, приблизно 0,01 мг - приблизно 100 мг, бажано приблизно 0,01 - приблизно 50 мг, більш бажано приблизно 0,01 - приблизно 20 мг, на 1 кг маси тіла, та бажано представлена внутрішньовенною ін'єкцією

[0137]

Сполуку даного винаходу можна використовувати одночасно з іншими лікарськими засобами. Зокрема, сполуку даного винаходу можна використовувати одночасно з лікарськими засобами, такими як гормональні терапевтичні агенти, хіміотерапевтичні агенти, імунотерапевтичні агенти, лікарські засоби, що інгібують фактори клітинного росту або їх рецептори, тощо. Далі, лікарські засоби, які можна використовувати у комбінації із сполукою даного винаходу, називаються супутніми лікарськими засобами.

[0138]

Приклади "гормональних терапевтичних агентів" включають фосфестрол, діетилстїлбестрол, хлортріанісен, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, хлормадіон ацетат, ципротерон ацетат, даназол, алїлестренол, гестріон, мепартрицин, ралоксифен, ормелоксифен, левормелоксифен, анти-естрогени (наприклад, тамоксифен цитрат, тореміфен цитрат), пілюлі, мепітіостан, тестролактон, аміноглютетимід, LH-RH агоністи (наприклад, гoserелін ацетат, бусерелін, леупрорелін), дролоксифен, епітіостанол, етинїлестрадіол сульфат, інгібітори ароматази (наприклад, фадрозол гідрохлорид, анастрозол, ретрозол, ексеместан, ворозол, форместан), анти-андрогени (наприклад, флутамід, бікартамід, нілутамід), інгібітори 5 α -редуктази (наприклад, фінастерид, епристерид), лікарські засоби на основі адренотікального гормону (наприклад, дексаметазон, преднізолон, бетаметазон, тріамцінолон), інгібітори синтезу андрогену (наприклад, абіратерон), ретиноїд та лікарські засоби, що уповільнюють метаболізм ретиноїду (наприклад, ліарозол), гормон щитоподібної залози, та їх DDS (система поставки лікарських засобів).

[0139]

Приклади "хіміотерапевтичних агентів" включають алкілувальні агенти, антиметаболіти, антибіотики проти раку, та протиракові агенти рослинного походження.

[0140]

Приклади "алкілувальних агентів" включають азотистий іприт, азотистий іприт N-оксид гідрохлорид, хлорамбуцил, циклофосфамід, іфосфамід, тіотепа, карбоквон, імпросульфат тозилат, бусульфат, німустин гідрохлорид, мітобронітол, мелфалан, дакарбазин, ранімустин, натрію естрамустин фосфат, триетиленемеламін, камустин, ломустин, стрептозоцин, піпоброман, етоглюцид, карбоплатин, цисплатин, мібоплатин, недаплатин, оксаліплатин, алтретамін, амбамустин, диброспідіум гідрохлорид, фотемустин, преднімустин, пумітепа, рібомустин, темозоломід, треосульфат, трофосфамід, зіностатин стимуламер, адозелезин, цистемустин, бізелезн, та їх DDS.

[0141]

Приклади "антиметаболітів" включають меркаптопурин, 6-меркаптопурин рибозид, тіоїнозин, метотрексат, пеметрексед, еноцітабін, цитарабін, цитарабін оксфосфат, анцітабін гідрохлорид, лікарські засоби 5-FU (наприклад, фторурацил, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, галоцітабін, емітефур, капецитабін), аміноптерин, нелзарабін, лейко ворин кальцію, таблоїд, бутоцин, фоліант кальцію, левофолінат кальцію, кладрибін, емітефур, флударабін, гемцітабін, гідроксикарбамід, пентостатин, піритрексим, ідоксуридин, мітогуазон, тіазофрин, амбамустин, бендамустин, та їх DDS.

[0142]

Приклади "протиракових антибіотиків" включають актиноміцин D, актиноміцин C, мітоміцин C, хромоміцин A3, блеоміцин гідрохлорид, блеоміцин сульфат, пепломіцин сульфат, даунорубіцин гідрохлорид, доксорубіцин гідрохлорид, акларубіцин гідрохлорид, пірарубіцин гідрохлорид, епірубіцин гідрохлорид, неокарціностатин, мітраміцин, саркоміцин, карцінофілін, мітотан, зорубіцин гідрохлорид, мітоксантрон гідрохлорид, ідарубіцин гідрохлорид, та їх DDS.

[0143]

Приклади "протиракових агентів рослинного походження" включають етопозид, етопозид фосфат, вінбластин сульфат, вінкрстин сульфат, віндезин сульфат, теніпозид, паклітаксел, доцетаксел, вінорелбін, та їх DDS.

[0144]

Приклади "імунотерапевтичних агентів" включають піцібаніл, крестин, сизофіран, лентінан, убенімекс, інтерферони, інтерлейкіни, фактор стимулюючий колонії макрофагів, фактор стимулюючий колонії гранулоцитів, еритропоетин, лімфотоксин, вакцина BCG, *Corynebacterium parvum*, левамизол, полісахарид K, прокодазол та анти-CTLA4 антитіло.

[0145]

Приклади "фактору клітинного росту" у "лікарських засобах, що інгібують дію факторів клітинного росту або їх рецепторів" включають будь-які сполуки, що стимулюють проліферацію клітин, які зазвичай є пептидами з молекулярною масою не більше ніж 20,000, здатними проявляти свою активність при низьких концентраціях шляхом приєднання до рецептора, та їх

приклади включають (1) EGF (епідермальний фактор росту) або сполуки, що мають по суті таку саму активність [наприклад, TGF- α], (2) інсулін або сполуки, що мають по суті таку саму активність [наприклад, інсулін, IGF (інсулін подібний фактор росту)-1, IGF-2], (3) FGF (фактор росту фібробластів) або сполуки, що мають по суті таку саму активність [наприклад, кислий FGF, основний FGF, KGF (фактор росту кератиноцитів), FGF-10], та (4) інші фактори клітинного росту [наприклад, CSF (колоніє стимулюючий фактор), EPO (еритропоетин), IL-2 (інтерлейкін-2), NGF (фактор нервового росту), PDGF (тромбоцитарний фактор росту), TGF β (трансформуючий фактор росту β), HGF (фактор росту гепатоцитів), VEGF (фактор росту ендотеліальних судин), герегулін, ангіопоетин].

[0146]

Приклади "рецепторів фактору клітинного росту" включають будь-які рецептори, здатні до приєднання вищевказаних факторів росту, та їх приклади включають EGF рецептор, рецептор герегуліну (HER3, etc.), рецептор інсуліну, IGF рецептор-1, IGF рецептор-2, FGF рецептор-1 або FGF рецептор-2, VEGF рецептор, рецептор ангіопоетину (Tie2 тощо), PDGF рецептор, тощо.

[0147]

Приклади "лікарських засобів, що інгібують дію факторів клітинного росту або їх рецепторів" включають EGF інгібітор, TGF α інгібітор, інгібітор герегуліну, інгібітор інсуліну, IGF інгібітор, FGF інгібітор, KGF інгібітор, CSF інгібітор, EPO інгібітор, IL-2 інгібітор, NGF інгібітор, PDGF інгібітор, TGF β інгібітор, HGF інгібітор, VEGF інгібітор, інгібітор ангіопоетину, інгібітор EGF рецептора, HER2 інгібітор, HER4 інгібітор, інгібітор рецептора інсуліну, інгібітор IGF-1 рецептора, інгібітор IGF-2 рецептора, інгібітор FGF рецептора-1, інгібітор FGF рецептора-2, інгібітор FGF рецептора-3, інгібітор FGF рецептора-4, інгібітор VEGF рецептора, Tie-2 інгібітор, інгібітор PDGF рецептора, Abl інгібітор, Raf інгібітор, FLT3 інгібітор, c-Kit інгібітор, Src інгібітор, PKC інгібітор, Trk інгібітор, Ret інгібітор, mTOR інгібітор, Aurora інгібітор, PLK інгібітор, MEKмкMEK1/2) інгібітор, MET інгібітор, CDK інгібітор, Akt інгібітор, ERK інгібітор тощо. Більш конкретні їх приклади включають анти-VEGF антитіло (наприклад, Бевацизумаб), анти-HER2 антитіло (наприклад, Трастузумаб, Пертузумаб), анти-EGFR антитіло (наприклад, Цетуксимаб, Панітумумаб, Матузумаб, Німотузумаб), анти-VEGFR антитіло, анти-HGF антитіло, Іматиніб мезилат, Ерлотиніб, Gefitinib, Сорафеніб, Сунітиніб, Дазатиніб, Лапатиніб, Ваталаніб, 4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-метокси-7-[3-(1-піролідиніл)пропокси]хіназолін (AZD-2171), Лестауртиніб, Пазопаніб, Канертиніб, Тандутиніб, 3-(4-бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-[4-(1-піролідиніл)бутил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід (CP-547632), Акситиніб, N-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-(піридин-4-ілметиламіно)піридин-3-карбоксамід (AMG-706), Нілотиніб, 6-[4-(4-етилпіперазин-1-ілметил)феніл]-N-[1(R)-фенілетил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін (AEE-788), Вандетаніб, Темсіролімус, Еверолімус, Ензастаурин, N-[4-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-(3-метил-1H-піразол-5-іламіно)піримідин-2-ілсульфаніл]феніл]циклопропанкарбоксамід (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-фторфеніл)карбамоїлметил]-1H-піразол-3-іламіно]хіназолін-7-ілокси]пропіл]-N-етиламіно]етил фосфат (AZD-1152), 4-[9-хлор-7-(2,6-дифторфеніл)-5H-прімідо[5,4-d][2]бензазепін-2-іламіно]бензойна кислота μ MLN-8054), натрієва сіль N-[2-метокси-5-[(E)-2-(2,4,6-триметоксифеніл)винілсульфонілметил]феніл]гліцин (ON-1910Na), 4-[8-циклопентил-7(R)-етил-5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропротеридин-2-іламіно]-3-метокси-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід (BI-2536), 2-гідроксиетил 5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-4-фтор-1-метил-1H-бензімідазол-6-карбогідроксамат (AZD-6244), N-[2 (R),3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодофеніламіно)бензамід (PD-0325901), евеорлімус (RAD001) тощо.

[0148]

Окрім цього вищенаведені лікарські засоби, L-аспарагіназа, ацеглатон, прокарбазин гідрохлорид, комплекс солі протопорфірин-кобальт, ртутний гематопорфірин-натрію, інгібітор топоізомерази I (наприклад, іринотекан, топотекан), інгібітор топоізомерази II (наприклад, собузоксан), індуктор диференціювання (наприклад, ретиноїд, вітамін D), інші інгібітори ангіогенезу (наприклад, фумагілін, екстракт акули, COX-2 інгібітор), α -блокатор (наприклад, тамсулозин гідрохлорид), біфосфонова кислота (наприклад, памідронат, золедронат), талідомід, 5-азацитидин, децитабін, інгібітор протеазому (наприклад, бортезоміб), протипухлинне антитіло, таке як анти-CD20 антитіло тощо, токсин мічене антитіло тощо, також використовують як супровідні лікарські засоби.

[0149]

Шляхом комбінування сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу, одержують покращений ефект, такий як

(1) зменшення дози у порівнянні з введенням окремої сполуки даного винаходу або супровідного лікарського засобу,

(2) вибір лікарського засобу для комбінування зі сполукою даного винаходу здійснюють відповідно до стану пацієнта, легкого, гострого випадку тощо),

(3) може бути подовжений період лікування,

(4) можна спроектувати ефект постійного лікування,

5 (5) одержують синергічний ефект шляхом комбінованого застосування сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу, тощо.

[0150]

Далі в даному документі, сполука даного винаходу та супровідні лікарські засоби, використані в комбінації називають "комбінований агент даного винаходу".

10 Для застосування комбінованого агента даного винаходу, час введення сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу не є обмеженим, та сполуку даного винаходу та супровідний лікарський засіб вводять пацієнту одночасно, або у різний час. Для поступового введення, різниця у часі залежить від активного інгредієнта, що вводять, дозованої форми та способу введення. Наприклад, коли спочатку супровідний лікарський засіб вводять, сполуку 15 даного винаходу вводять через 1 хв. - 3 доби, бажано 10 хв. - 1 добу, більш бажано 15 хв. - 1 годину, після введення супровідного лікарського засобу. Коли спочатку вводять сполуку даного винаходу, супровідний лікарський засіб вводять через 1 хв. - 1 добу, бажано 10 хв. - 6 годин, більш бажано 15 хв. - 1 годину, після введення сполуки даного винаходу. Дозу супровідного лікарського засобу визначають за використовуваними клінічними дозами, та відповідно 20 вибирають залежно від пацієнту, шляху введення, захворювання, комбінації тощо.

[0151]

Приклади шляху введення сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу включають наступні:

25 (1) введення окремої лікарської форми, одержаної одночасною обробкою сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу,

(2) одночасне введення двох видів лікарських форм сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу, одержаних окремо, однаковим шляхом введення,

(3) введення двох видів лікарських форм сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу, одержаних окремо, однаковим шляхом введення поступово,

30 (4) одночасне введення двох видів лікарських форм сполуки даного винаходу та the супровідного лікарського засобу, одержаних окремо, різними шляхами введення,

(5) введення двох видів лікарських форм сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу, одержаних окремо, різними шляхами введення поступово (наприклад, введення в порядку: сполука даного винаходу та супровідний лікарський засіб, або у зворотному 35 порядку) тощо.

Дозу супровідного лікарського засобу визначають відповідно до клінічної дози. Співвідношення сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу визначають залежно від суб'єкту введення, шляху введення, мішені хвороби, симптому, комбінації, тощо. Наприклад, коли суб'єкт введення є людиною, супровідний лікарський засіб використовують у 40 кількості 0,01 - 100 (мас. частин), відносно 1 мас. частини сполуки даного винаходу.

[0152]

Комбінований лікарський засіб даного винаходу є низько токсичним та може бути безпечно введеним орально або парентерально (наприклад, місцево, ректально, внутрішньовенно), наприклад, після домішування сполуки даного винаходу та/або вищезгаданого супровідного 45 лікарського засобу з фармакологічно прийнятним носієм з одержанням фармацевтичної композиції, такої як таблетка (включаючи таблетки, покриті цукровим покриттям, та таблетки з плівковим покриттям), порошки, гранули, капсули (включаючи м'яку капсулу), рідини, ін'єкції, супозиторії та агенти постійного вивільнення, за відомим способом, ссавцю (наприклад, миші, пацюку, гризуну, кроля, котам, собакам, великій рогатій худобі, вівцям, мавпам, людині). Ін'єкції 50 водять внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно або всередину органа або безпосередньо у ділянку ураження.

[0153]

Приклади фармацевтично прийнятного носія, що використовують для одержання комбінованого агента даного винаходу, включають носії подібні до вищевказаних 55 фармакологічно прийнятних носіїв, що використовують для одержання лікарського засобу даного винаходу.

[0154]

Співвідношення змішування сполуки даного винаходу та супровідного лікарського засобу у комбінованому лікарському засобі даного винаходу, відповідно встановлюють залежно від 60 суб'єкта введення, шляху введення, захворювання тощо.

Наприклад, вміст сполуки даного винаходу у комбінованому лікарському засобі даного винаходу різниться залежно від лікарської форми, та зазвичай становить приблизно 0,01мас.% - 100мас.%, бажано приблизно 0,1мас.% - 50мас.%, більш бажано приблизно 0,5мас.% - 20мас.%, по відношенню до всієї композиції.

5 Вміст супровідного лікарського засобу у комбінованому лікарському засобі даного винаходу різниться залежно від лікарської форми, та зазвичай становить від приблизно 0,01мас.% - 90мас.%, бажано від приблизно 0,1 мас.% - 50мас.%, більш бажано від приблизно 0,5мас.% до 20мас.%, всієї композиції.

10 Вміст добавки у комбінованому лікарському засобі даного винаходу різниться залежно від лікарської форми, та зазвичай становить приблизно 1мас.% - 99,99мас.%, бажано приблизно 10мас.% - 90мас.%, всієї композиції.

Коли сполуку даного винаходу та супровідний лікарський засіб формують окремо, вміст залишається таким же.

[0155]

15 Комбінований лікарський засіб даного винаходу одержують за відомим способом, що зазвичай використовують у фармацевтичних формах.

[0156]

20 Сполука даного винаходу бажано пресована для оральної форми введення, такої як тверда лікарська форма (наприклад, порошок, гранула, таблетка, капсула) тощо, або пресована для оральної форми введення, такої як супозиторій. Зокрема, оральна форма введення є бажаною.

Супровідний лікарський засіб додають у вищевказану дозовану форму залежно від виду лікарського засобу.

[0157]

25 Доза комбінованого лікарського засобу даного винаходу залежить від виду сполуки даного винаходу; віку, маси тіла, стану пацієнта; дозованої форми, способу введення, періоду введення тощо, та наприклад, для пацієнтів з раком (дорослим, маса тіла: приблизно 60 кг), комбінований лікарський засіб вводять внутрішньовенно, з дозою приблизно 0,01 - приблизно 1,000 мг/кг/добу, бажано приблизно 0,01 - приблизно 100 мг/кг/добу, більш бажано приблизно 0,1 - приблизно 100 мг/кг/добу, особливо приблизно 0,1 - приблизно 50 мг/кг/добу, особливо
30 приблизно 1,5 - приблизно 30 мг/кг/добу, у переводі на сполуку даного винаходу або супровідний лікарський засіб, відповідно, один або декілька разів на добу окремими порціями. Звісно, з огляду на те, що вищеописана доза залежить від різних умов, інколи достатньо ввести меншу кількість ніж вищеописана доза, та більш того, інколи необхідно ввести більшу кількість.

[0158]

35 Кількість супровідного лікарського засобу може мати будь-яку величину, доки не виникають проблемні побічні ефекти. Добова доза комбінованого лікарського засобу залежить від важкості симптому, віку, статі, маси тіла, чутливості суб'єкта, часу введення та інтервалу, властивостей, рецепту, та виду фармацевтичної композиції, виду ефективного інгредієнта тощо, та не є особливо обмеженою; наприклад, у випадку орального введення, доза лікарського засобу
40 зазвичай становить від приблизно 0,001 мг до 2,000 мг, бажано від приблизно 0,01 мг до 500 мг, ще бажано від приблизно 0,1 мг до 100 мг, на1 кг маси тіла ссавця, яку зазвичай вводять 1-4 рази на добу окремими порціями.

[0159]

45 Більш того, сполука даного винаходу або комбінований агент даного винаходу можуть використовуватись одночасно з нелікарською терапією. Більш конкретно, сполука даного винаходу або комбінований агент даного винаходу комбінують з нелікарською терапією, такою як (1) хірургія, (2) гіпертонічна хіміотерапія з використанням ангіотензину II тощо, (3) генна терапія, (4) термотерапія, (5) кріотерапія, (6) припікання лазером та (7) радіотерапія.

[0160]

50 Наприклад, використовуючи сполуку даного винаходу або комбінований агент даного винаходу перед та після вищевказаної операції тощо, або використовуючи перед та після лікування, що об'єднує два або три види лікувань, одержують такі ефекти як запобігання стійкої експресії, подовження періоду виживання без хвороби (DFS), пригнічення метастазів рак або рецидивів, апотаназії тощо.

55 [0161]

60 Окрім цього, лікування сполукою даного винаходу або комбінованим агентом даного винаходу можна об'єднати з підтримуючою терапією [(i) введення антибіотика (наприклад, β -лактамів, таких як панспорин тощо, макролідів, таких як кларитроміцин тощо) проти ускладнень різноманітними інфекційними захворюваннями, (ii) введення висококалорійної інфузії, амінокислотної композиції або композиції основних вітамінів для покращення порушень

харчування, (iii) введення морфіну для пом'якшення болю, (iv) введення лікарського засобу для покращення побічних ефектів, таких як нудота, блювання, анорексія, діарея, лейкопенія, тромбоцитопенія, зниження рівня гемоглобіну, втрата волосся, гепатопатія, нефропатія, DIC, лихоманка тощо, та (v) введення лікарського засобу для пригнічення множинної резистентності раку до лікарських засобів тощо].

[0162]

Бажано, сполука даного винаходу або комбінований агент даного винаходу вводять орально (включаючи лікарські форми з постійним вивільненням), внутрішньовенно (включаючи болуси, вливання та клатрати), підшкірно та внутрішньом'язово (включаючи болуси, вливання та лікарські форми з постійним вивільненням), трансдермально, в пухлину або проксимально перед або після проведення вищеописаної підтримуючої терапії.

[0163]

У випадку введення сполуки даного винаходу або комбінованого агента даного винаходу перед хірургічним втручанням тощо, наприклад, сполуку даного винаходу або комбінований агент даного винаходу вводять один раз приблизно за 30 хв. - 24 години перед хірургічним втручанням тощо, або 1 – 3 рази окремими порціями за приблизно 3 - 6 місяців перед хірургічним втручанням тощо. Таким чином хірургічне втручання тощо здійснюють легко, наприклад, ракові тканини відновлюють шляхом введення сполуки даного винаходу або комбінованого агента даного винаходу перед хірургічним втручанням, тощо.

[0164]

У випадку введення сполуки даного винаходу або комбінованого агента даного винаходу після хірургічного втручання тощо, наприклад, її можна багаторазово вводити приблизно через 30 хв. - 24 години після хірургічного втручання, тощо терміном у декілька тижнів – 3 місяці. Таким чином, результат хірургічного втручання тощо може бути покращений введенням сполуки даного винаходу або комбінованого агента даного винаходу після хірургічного втручання тощо.

Приклади

[0165]

Даний винахід більш детально пояснено далі з посиланням на Приклади, Експериментальні Приклади та Приклади композицій, які не потрібно розглядати як вичерпні, та винахід може бути зміненим в рамках об'єму даного винаходу.

У наступних Прикладах, "кімнатна температура" зазвичай означає приблизно 10°C - приблизно 35°C. Співвідношення суміші розчинників означає, доки не вказано протилежне, співвідношення змішуваних об'ємів. Доки не вказано протилежне, % означає мас.%.

У хроматографії на силікагелевій колонці, хроматографія на основній силікагелевій колонці означає застосування амінопропілсилан-зв'язаного силікагелю. ¹H-ЯМР (спектр протонного ядерного магнітного резонансу) вимірювали за допомогою Фур'є трансформованого ЯМР. Незначні піки протонів гідроксильної групи, аміно групи тощо не описували.

[0166]

Абревіатури у Прикладах та Експериментальних Прикладах показують загальні терміни, що використовують на даний час у галузі, та означають, наприклад, наступне.

с: синглет

д: дублет

т: триплет

к: квартет

дд: двійний дублет

м: мультиплет

шс: широкий синглет

J: константа взаємодії

DMCO: диметилсульфоксид

Гц: герц

CDCl₃: дейтеріохлорлформ

¹H-ЯМР: протонний ядерно магнітний резонанс

SDS: натрію додецил сульфат

PAGE: електрофорез на поліакриламідному гелі

PVDF: полівініліден фторид

HRP: пероксидаза хрину

[0167]

SEQ ID NO у переліку послідовностей даного опису показує наступні послідовності:

(SEQ ID NO: 1) основна послідовність праймеру, використаного в Експериментальному Прикладі 1

(SEQ ID NO: 2) основна послідовність праймеру, використаного в Експериментальному Прикладі 1

5 (SEQ ID NO: 3) основна послідовність праймеру, використаного в Експериментальному Прикладі 1

(SEQ ID NO: 4) основна послідовність праймеру, використаного в Експериментальному Прикладі 1

[0168]

10 Приклад 1

Виготовлення 2-(2-хлорфеніл)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0169]

А) Виготовлення метил 3-[(трифторацетил)аміно]тієфен-2-карбоксилату

15 До розчину метил 3-амінотієфен-2-карбоксилату (50 г) в ацетонітрилі (650 мл) додавали піридин (31 мл) та трифтороцетовий ангідрид (58,6 мл) перемішуючи та охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували при 0°C протягом 5 хв. Після перемішування, реакційну систему нагрівали до кімнатної температури та через 10 хв. виливали у крижану воду (6 л). Після перемішування протягом 20 хв., осад збирали фільтруванням та промивали водою з одержанням вказаної у заголовку сполуки (80 г) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

20 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,86(3H, c), 7,72 (1H,д, J=5,4 Гц), 8,03 (1H,д, J=5,4 Гц), 11,17(1H, шс).

[0170]

В) Виготовлення метил 5-бром-3-[(трифторацетил)аміно]тієфен-2-карбоксилату

25 До розчину діізопропіламіну (20 мл) в тетрагідрофурані (200 мл) додавали 1,6 М розчин н-бутиллітій/гексан (82,4 мл) перемішуючи та охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували при 0°C протягом 15 хв. Після перемішування, реакційну систему охолоджували до -78°C, та краплями додавали розчин метил 3-[(трифторацетил)аміно]тієфен-2-карбоксилату (10 г) в тетрагідрофурані (50 мл). Після завершення додавання, суміш перемішували при тій самій температурі протягом години, та додавали 1,2-диброметан (20,6 мл). Після перемішування при тій самій температурі протягом 30 хв., реакційну систему нагрівали до кімнатної температури, та продовжували перемішувати протягом 30 хв. Реакційну систему виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (600 мл), та суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (5,3 г) у виді жовтої твердої речовини.

35 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,94(3H, c), 8,11(1H, c), 11,15(1H, шс).

[0171]

С) Виготовлення метил 3-аміно-5-бромтієфен-2-карбоксилату

40 Суміш метил 5-бром-3-[(трифторацетил)аміно]тієфен-2-карбоксилату (5,3 г), карбонату калію (10 г), метанолу (100 мл) та води (25 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 години. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску, та туди виливали етилацетат та воду. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3,3 г) у виді жовтої твердої речовини.

45 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,70(3H, c), 6,68(2H, шс), 6,75(1H, c).

[0172]

Д) Виготовлення 3-аміно-5-бромтієфен-2-карбоксаміду

50 Суміш метил 3-аміно-5-бромтієфен-2-карбоксилату (5,76 г), гідроксиду натрію (2,94 г), води (25 мл) та метанолу (100 мл) перемішували при 70°C протягом ночі. Реакційну систему охолоджували на льоду, додавали 6М хлорводневу кислоту (8,17 мл), та суміш концентрували при пониженому тиску. Хлорид амонію (26,3 г), триетиламін (49,7 г) та N,N-диметилформамід (230 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. 55 До реакційної системи додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (28,2 г) та 1-гідроксибензотріазол (19,9 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 діб. Реакційну систему виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (700 мл), та суміш екстрагували етилацетатом (700 мл), промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, та висушували над безводним сульфатом магнію. 60 Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому

тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (4,1 г) у виді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 6,56(2H, шс), 6,70(1H, с), 6,91(2H, шс).

[0173]

5 Е) Виготовлення 6-бром-2-(2-хлорфеніл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Суміш 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (100 мг), 2-хлорбензоїлхлориду (57 мкл), N,N-диметилпіридин-4-аміну (55 мг), піридину (1,0 мл) та N,N-диметилформаміду (2,0 мл) перемішували при 70°C протягом 1,5 години. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску, 2М водний розчин гідроксиду натрію додавали до залишку, та суміш нагрівали до 120°C. Через 1 годину, нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат нейтралізували 1М хлорводневою кислотою. Осад збирали фільтруванням та промивали водою з одержанням вказаної у заголовку сполуки (120 мг) у виді темно-оранжевої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,44-7,67(4H, м), 7,69(1H, с), 13,04(1H, шс).

[0174]

15 F) Виготовлення 2-(2-хлорфеніл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

6-Бром-2-(2-хлорфеніл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (157 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (425 мг), карбонат натрію (138 мг), 1,2-диметоксиетан (4,0 мл) та вода (2,0 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-бс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій (II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (38 мг), та атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном. Реакційну систему перемішували при 100°C протягом години, додавали 8М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл), та суміш перемішували при 100°C протягом 30 хв. Після перемішування, суміш екстрагували сумішшю етилацетат/тетрагідрофуран, та екстракт концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та отриману блідно-жовту тверду речовину кристалізували з суміші метанол/етилацетат з одержанням вказаної у заголовку сполуки (43 мг) у виді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,43(3H, шс), 7,43-7,69(5H, м), 7,92 (0,6H, шс), 8,30(0,4H, шс), 12,78(1H, шс), 13,03(1H, шс).

[0175]

Приклад 2

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

[0176]

35 А) Виготовлення 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Суміш метил 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксилату (15 г), отриманого в Прикладі 1, стадія С, хлорацетонітрилу (12 мл) та 4М розчину хлорводневої кислота/циклопентилметиловий етер (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, та перемішували при 70°C протягом години. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску, та насичений водний розчин гідрокарбонату натрію додавали до залишку. Осад збирали фільтруванням та промивали водою. Отриману тверду речовину висушували при 80°C протягом 8 годин при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (18 г) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 4,51(2H, с), 7,56(1H, с), 13,00(1H, шс).

[0177]

45 В) Виготовлення 6-бром-2-(піролідин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

До суміші піролідину (2,2 мл), карбонату калію (2,5 г), натрію йодиду (134 мг) та N,N-диметилформаміду (40 мл) додавали 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (2,5 г), та суміш перемішували при 70°C протягом 30 хв. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок промивали невеликою кількістю етилацетату з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1,5 г) у виді блідно-жовтої твердої речовини. Фільтрат очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (0,87 г) у виді блідно-жовтої твердої речовини. Загальний вихід сполуки, вказаної у заголовку, становив 2,37 г.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,65-1,77(4H, м), 2,52-2,60(4H, м), 3,57(2H, с), 7,60(1H, с), 12,24(1H, шс).

[0178]

55 С) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

6-Бром-2-(піролідин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (100 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (294 мг), карбонат натрію (95 мг), 1,2-диметоксиетан (3,0 мл) та воду (1,5 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у

колбі заповнювали аргоном. Комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (26 мг) додавали, та атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном. Реакційну систему перемішували при 100°C протягом 3 годин, 8М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) додавали, та суміш перемішували при 100°C протягом 30 хв. Після перемішування, суміш екстрагували сумішшю етилацетат/тетрагідрофуран, та екстракт висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат), та отриману блідно-жовту тверду речовину кристалізували з суміші метанол/етилацетат з одержанням вказаної у заголовку сполуки (44 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,65-1,78(4H, м), 2,45(3H, с), 2,53-2,59(4H, м), 3,57(2H, с), 7,37(1H, с), 8,00(1H, шс), 11,84-13,16(2H, м).

MS(ESI+):[M+H]⁺316.

MS(ESI+), виявили: 316.

[0179]

Приклад 3

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-фенілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0180]

А) Виготовлення 6-бром-2-фенілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 1, стадія Е, вказану у заголовку сполуку (111 мг) одержували у виді жовтої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (120 мг) та бензоїл хлориду (0,063 мл), N,N-диметилпіридин-4-аміну (66 мг), піридину (1,0 мл) та N,N-диметилформаміду (2,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,50-7,61(3H, м), 7,70(1H, с), 8,07-8,14(2H, м), 12,87(1H, шс).

[0181]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-фенілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 1, стадія F, вказану у заголовку сполуку (51 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-фенілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (110 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (331 мг), карбонату натрію (107 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (29 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,49(3H, шс), 7,49(1H, с), 7,51-7,65(3H, м), 7,94(0,6H, шс), 8,10-8,20(2H, м), 8,29(0,4H, шс), 12,65(1H, шс), 13,02 (1H, шс).

[0182]

Приклад 4

Виготовлення 2-([(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]метил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0183]

А) Виготовлення 6-бром-2-([(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]метил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (197 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (200 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (3S)-3-фторпіролідин гідрохлориду (270 мг), карбонату калію (494 мг), натрію йодиду (10 мг) та N,N-диметилформаміду (4,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,75-2,28(2H, м), 2,44-2,54(1H, м), 2,67-2,98(3H, м), 3,61(2H, с), 4,96-5,48(1H, м), 7,62 (1H, с), 12,42 (1H, шс).

[0184]

В) Виготовлення 2-([(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]метил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (93 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-([(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]метил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (192 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (392 мг), карбонату натрію (139 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (47 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,75-2,30(2H, м), 2,45(3H, шс), 2,48-2,55(1H, м), 2,69-3,04(3H, м), 3,61(2H, с), 4,97-5,45(1H, м), 7,38(1H, с), 7,89(1H, шс), 12,19(1H, шс), 12,99(1H, шс).

[0185]

Приклад 5

Виготовлення 2-([(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]метил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0186]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[3(R)-3-фторпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (192 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (200 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (3R)-3-фторпіролідін гідрохлориду (270 мг), карбонату калію (494 мг), натрію йодиду (10 мг) та N,N-диметилформаміду (4,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,75-2,26(2H, м), 2,41-2,51(1H, м), 2,67-2,97(3H, м), 3,60(2H, с), 5,03-5,37(1H, м), 7,61(1H, с), 12,44(1H, шс).

[0187]

В) Виготовлення 2-[[3(R)-3-фторпіролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (68 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-[[3(R)-3-фторпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (192 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (392 мг), карбонату натрію (139 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (47 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,75-2,27(2H, м), 2,45(3H, шс), 2,48-2,57(1H, м), 2,69-3,01(3H, м), 3,61(2H, с), 5,03-5,38(1H, м), 7,38(1H, с), 7,97(1H, шс), 12,17(1H, шс), 12,98(1H, шс).

[0188]

Приклад 6

Виготовлення 2-[[3(R)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0189]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[3(R)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (129 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (3R)-піролідін-3-ол (0,16 мл), карбонат калію (178 мг), натрію йодид (9,7 мг) та N,N-диметилформамід (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,40-1,67(1H, м), 1,88-2,11(1H, м), 2,39-2,49(2H, м), 2,65-2,80(2H, м), 3,58(2H, с), 4,11-4,22 (1H, м), 4,85(1H, шс), 7,60(1H, с), 12,27(1H, шс).

[0190]

В) Виготовлення 2-[[3(R)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (20 мг) одержували у вигляді коричневої твердої речовини з 6-бром-2-[[3(R)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (125 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (257 мг), карбонату натрію (91 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (31 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,48-1,65(1H, м), 1,92-2,12 (1H, м), 2,41-2,49(5H, м), 2,68-2,82 (2H, м), 3,58(2H, с), 4,11-4,25(1H, м), 7,35(1H, с), 8,02 (1H, шс), 12,22-13,36(2H, м).

[0191]

Приклад 7

Виготовлення 2-[[3(S)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0192]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[3(S)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (99 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (3S)-піролідін-3-олу (0,16 мл), карбонату калію (178 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,49-1,66(1H, м), 1,90-2,11(1H, м), 2,39-2,49(2H, м), 2,65-2,82 (2H, м), 3,59(2H, с), 4,10-4,24(1H, м), 4,85(1H, шс), 7,60(1H, с), 12,11(1H, шс).

[0193]

В) Виготовлення 2-[[3(S)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (36 мг) одержували у вигляді коричневої твердої речовини з 6-бром-2-[[3(S)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (95 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-

2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (195 мг), карбонату натрію (69 мг), 1,2-диметоксиетану (2,0 мл) та води (1,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (24 мг).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,46-1,67(1Н, м), 1,92-2,09(1Н, м), 2,40-2,48(5Н, м), 2,69-2,83(2Н, м), 3,57(2Н, с), 4,11-4,25(1Н, м), 7,33(1Н, с), 8,00(1Н, шс), 12,49-13,20(2Н, м).

[0194]

Приклад 8

Виготовлення 2-[(3,3-дифторпіролідін-1-іл)метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0195]

А) Виготовлення 6-бром-2-[(3,3-дифторпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (162 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 3,3-дифторпіролідін гідрохлориду (277 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,13-2,36(2Н, м), 2,83(2Н, т, J=7,0 Гц), 3,04(2Н, т, J=13,5 Гц), 3,62 (2Н, с), 7,62 (1Н, с), 12,51(1Н, шс).

[0196]

В) Виготовлення 2-[(3,3-дифторпіролідін-1-іл)метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (103 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-[(3,3-дифторпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (162 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (314 мг), карбонату натрію (111 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (38 мг).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,18-2,35(2Н, м), 2,46(3Н, шс), 2,85(2Н, т, J=6,9 Гц), 3,06(2Н, т, J=13,4 Гц), 3,63(2Н, с), 7,39(1Н, с), 7,90(0,6Н, шс), 8,26(0,4Н, шс), 12,25(1Н, шс), 12,98(1Н, шс).

[0197]

Приклад 9

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(піперидин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0198]

А) Виготовлення 6-бром-2-(піперидин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (175 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, піперидину (0,19 мл), карбонату калію (178 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,31-1,42 (2Н, м), 1,45-1,56(4Н, м), 2,35-2,46(4Н, м), 3,40(2Н, с), 7,61(1Н, с), 12,20(1Н, шс).

[0199]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(піперидин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (56 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-(піперидин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (175 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (361 мг), карбонату натрію (128 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметану (1:1) (44 мг).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,30-1,44(2Н, м), 1,44-1,60(4Н, м), 2,40-2,48(7Н, м), 3,42 (2Н, с), 7,38(1Н, с), 8,04(1Н, шс), 12,61(2Н, шс).

[0200]

Приклад 10

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(морфолін-4-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0201]

А) Виготовлення 6-бром-2-(морфолін-4-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (110 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, морфоліну (0,17 мл), карбонату калію (178 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,44-2,49(4H, м), 3,44(2H, с), 3,54-3,64(4H, м), 7,61(1H, с), 12,40(1H, шс).
[0202]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(морфолін-4-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (34 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 6-бром-2-(морфолін-4-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (110 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (226 мг), карбонату натрію (80 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (27 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,39-2,48(7H, м), 3,45(2H, с), 3,54-3,64(4H, м), 7,38(1H, с), 7,88(0,6H, шс), 8,23(0,4H, шс), 12,11(1H, шс), 12,96(1H, шс).

[0203]

Приклад 11

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он монотрифторацетату

[0204]

А) Виготовлення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідин-1-карбоксилату

Розчин 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (300 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 1-(трет-бутоксикарбоніл)-L-проліну (700 мг), O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфату (1,55 г) та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,713 мл) у N,N-диметилформаміді (8 мл) перемішували при 90°C протягом 16 години. Етилацетат (40 мл) та водний розчин гідрокарбонату натрію (20 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл), та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з отриманням нероздільної суміші трет-бутил (2S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]піролідин-1-карбоксилату та 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (вихідний матеріал) у вигляді жовтої олії. До розчину вищеотриманої суміші трет-бутил (2S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]піролідин-1-карбоксилату та 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду у етанолі (6 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (2,04 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 4 годин. 6М Хлорводневу кислоту (1 мл), етилацетат (20 мл) та водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (5 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (175 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,12 (9H, с, основний), 1,37(9H, с, неосновний), 1,73-2,04(3H, м), 2,18-2,36(1H, м), 3,32-3,43(1H, м), 3,48-3,59(1H, м), 4,56(1H, дд, J=7,6,4,8 Гц, основний), 4,60-4,66(1H, м, неосновний), 7,60(1H, с, неосновний), 7,63(1H, с, основний), 12,63(1H, шс, неосновний), 12,72 (1H, шс, основний). Співвідношення ізомерів, що спостерігали, становило 2:1.

[0205]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он монотрифторацетату

трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідин-1-карбоксилат (173 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (266 мг), карбонат цезію (282 мг), 1,2-диметоксиетан (5 мл) та воду (0,5 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1, 71 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин. Етилацетат (20 мл) та води (5 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (5 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням суміші трет-бутил 4-{2-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-3-метил-1H-піразол-1-карбоксилату та трет-бутил (2S)-2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-

карбоксилату. Розчин суміші трет-бутил 4-{2-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-3-метил-1H-піразол-1-карбоксилату та трет-бутил (2S)-2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідін-1-карбоксилату, отриманої вище, у трифтороцтової кислоти (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом години, та суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші метанол/етилацетат (1 мл /4 мл) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (129 мг) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,93-2,15(3H, м), 2,38-2,44(1H, м), 2,46(3H, шс), 3,35-3,50(2H, м), 4,66(1H, т, J=7,2 Гц), 7,37(1H, с), 7,85-8,48 (1H, м), 8,99(1H, шс), 9,52 (1H, шс), 12,80(1H, шс), 13,06(1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺302.

MS(ESI+), виявили:302.

[0206]

Приклад 12

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R)-піролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он монотрифторацетату

[0207]

А) Виготовлення трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія А, вказану у заголовку сполуку (176 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (300 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та 1-(трет-бутоксикарбоніл)-D-проліну (878 мг) та О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфату (2,06 г) та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,95 мл) та N,N-диметилформаміду (8 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,12 (9H, с, основний), 1,37(9H, с, неосновний), 1,77-2,02 (3H, м), 2,19-2,34(1H, м), 3,34-3,43(1H, м), 3,47-3,59(1H, м), 4,56(1H, дд, J=7,6,4,8 Гц, основний), 4,62 (1H, дд, J=7,7,3,4 Гц, неосновний), 7,59(1H, с, неосновний), 7,62 (1H, с, основний), 12,70(1H, шс). Співвідношення ізомерів, що спостерігали, становило 2:1.

[0208]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R)-піролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он монотрифторацетату

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (121 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (173 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (266 мг) та карбонату цезію (282 мг) та 1,2-диметоксиетану (5 мл) та води (0,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (71 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,94-2,15(3H, м), 2,39-2,47(1H, м), 2,46(3H, с), 3,27-3,43(2H, м), 4,66(1H, т, J=7,1 Гц), 7,37(1H, с), 8,09(1H, шс), 8,98(1H, шс), 9,55(1H, шс), 12,80(1H, шс).

[0209]

Приклад 13

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0210]

А) Виготовлення 6-бром-2-(2-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

До суміші 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (120 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, триетиламіну (0,083 мл) та тетрагідрофурану (3,0 мл) додавали 3-хлорпропанол хлорид (0,057 мл), перемішуючи при кімнатній температурі. Через 10 хв., додавали піролідін (0,23 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску, 2М водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували нагріваючи при 120°C протягом години. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (131 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,63-1,70(4H, м), 2,43-2,49(4H, м), 2,78-2,82 (4H, м), 7,57(1H, с), 12,61(1H, шс).

[0211]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 1, стадія F, вказану у заголовку сполуку (66 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(2-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (125 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (352 мг), карбонату натрію (114 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (31 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,51-1,78(4H, м), 2,40-2,49(7H, м), 2,75-2,89(4H, м), 7,34(1H, с), 8,02 (1H, шс), 11,93-13,36(2H, м).

[0212]

Приклад 14

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(4-фенілпіперазин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0213]

А) Виготовлення 6-бром-2-[(4-фенілпіперазин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (180 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 1-фенілпіперазину (0,29 мл), карбонату калію (178 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,60-2,70(4H, м), 3,05-3,19(4H, м), 3,52 (2H, с), 6,72-6,81(1H, м), 6,92 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,13-7,26(2H, м), 7,63(1H, с), 12,36(1H, шс).

[0214]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(4-фенілпіперазин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (86 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 6-бром-2-[(4-фенілпіперазин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (410 мг), карбонату натрію (133 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (36 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,39-2,48(3H, м), 2,60-2,70(4H, м), 3,08-3,23(4H, м), 3,53(2H, с), 6,77(1H, т, J=7,2 Гц), 6,92 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,12-7,26(2H, м), 7,40(1H, с), 7,89(0,6H, шс), 8,26(0,4H, шс), 12,18(1H, шс), 13,00(1H, шс).

[0215]

Приклад 15

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(4-фенілпіперидин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0216]

А) Виготовлення 6-бром-2-[(4-фенілпіперидин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (241 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (240 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 4-фенілпіперидину (415 мг), карбонату калію (237 мг), натрію йодиду (13 мг) та N,N-диметилформаміду (4,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,53-1,82 (4H, м), 2,14-2,32 (2H, м), 2,43-2,48(1H, м), 2,93-3,03(2H, м), 3,50(2H, с), 7,10-7,35(5H, м), 7,62 (1H, с), 12,24(1H, шс).

[0217]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(4-фенілпіперидин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (138 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-[(4-фенілпіперидин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (240 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (549 мг), карбонату натрію (178 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (49 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,61-1,83(4H, м), 2,14-2,33(2H, м), 2,40-2,50(4H, м), 2,90-3,08(2H, м), 3,50(2H, с), 7,10-7,34(5H, м), 7,39(1H, с), 7,96(1H, шс), 12,08(1H, шс), 12,97(1H, шс).

[0218]

Приклад 16

Виготовлення 2-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0219]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]метил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (112 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (2S)-піролідін-2-ілметанол (0,19 мл), карбонату калію (178 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,49-1,92 (4H, м), 2,21-2,41(1H, м), 2,59-2,72 (1H, м), 2,82-3,00(1H, м), 3,19-3,54(3H, м), 4,01(1H, д, J=14,7 Гц), 4,74(1H, шс), 7,60(1H, с), 12,04(1H, шс).

[0220]

В) Виготовлення 2-[[2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]метил}-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (90 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-[[2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]метил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (112 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (300 мг), карбонату натрію (78 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (27 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,67-2,22 (4H, м), 2,47(3H, с), 3,33-3,50(1H, м), 3,63-3,91(4H, м), 4,37-4,51(1H, м), 4,65-4,78(1H, м), 7,41(1H, с), 8,10(1H, с), 10,27(1H, шс), 12,77(1H, шс).

[0221]

Приклад 17

Виготовлення 2-[[2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]метил}-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0222]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]метил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (122 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (2R)-піролідін-2-ілметанолу (0,19 мл), карбонату калію (178 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,53-1,91(4H, м), 2,23-2,38(1H, м), 2,61-2,71(1H, м), 2,83-2,98(1H, м), 3,20-3,55(3H, м), 4,01(1H, д, J=14,7 Гц), 4,33-5,67(1H, м), 7,60(1H, с), 11,13-12,68(1H, м).

[0223]

В) Виготовлення 2-[[2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]метил}-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (96 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-[[2R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]метил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (122 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (327 мг), карбонату натрію (85 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (29 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,69-2,23(4H, м), 2,47(3H, с), 3,31-3,52 (1H, м), 3,63-3,94(4H, м), 4,35-4,54(1H, м), 4,62-4,82 (1H, м), 7,40(1H, с), 8,09(1H, с), 10,29(1H, шс), 12,76(1H, шс).

[0224]

Приклад 18

Виготовлення 2-[[3S)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил}-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0225]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[3S)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (152 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (3S)-3-метоксипіролідін гідрохлориду (265 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,59-1,76(1H, м), 1,90-2,07(1H, м), 2,52-2,59(2H, м), 2,60-2,71(1H, м), 2,75-2,85(1H, м), 3,15(3H, с), 3,55(2H, с), 3,82-3,95(1H, м), 7,61(1H, с), 12,36(1H, шс).

[0226]

В) Виготовлення 2-[[3S)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил}-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (56 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-[[[(3S)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (150 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (403 мг), карбонату натрію (105 мг), 1,2-диметоксietану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (36 мг).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,60-1,74(1Н, м), 1,92-2,07(1Н, м), 2,45(3Н, с), 2,52-2,61(2Н, м), 2,63-2,73(1Н, м), 2,77-2,87(1Н, м), 3,16(3Н, с), 3,56(2Н, с), 3,81-4,02 (1Н, м), 7,38(1Н, с), 7,97(1Н, шс), 12,10(1Н, шс), 12,96(1Н, шс).

[0227]

Приклад 19

Виготовлення 2-[[[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0228]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (150 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (3R)-3-метоксипіролідін гідрохлориду (265 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,57-1,74(1Н, м), 1,91-2,07(1Н, м), 2,52-2,59(2Н, м), 2,61-2,71(1Н, м), 2,75-2,85(1Н, м), 3,15(3Н, с), 3,55(2Н, с), 3,81-3,96(1Н, м), 7,61(1Н, с), 12,36(1Н, шс).

[0229]

В) Виготовлення 2-[[[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (71 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-[[[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (150 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (403 мг), карбонату натрію (105 мг), 1,2-диметоксietану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (36 мг).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,60-1,74(1Н, м), 1,92-2,07(1Н, м), 2,45(3Н, с), 2,52-2,61(2Н, м), 2,62-2,72 (1Н, м), 2,77-2,86(1Н, м), 3,16(3Н, с), 3,56(2Н, с), 3,81-3,97(1Н, м), 7,38(1Н, с), 8,00(1Н, шс), 12,21(1Н, шс), 12,92 (1Н, шс).

[0230]

Приклад 20

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0231]

А) Виготовлення 6-бром-2-(1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

До суміші 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, триетиламіну (0,15 мл) та тетрагідрофурану (5,0 мл) додавали 2-бромпропаноїлхлорид (0,11 мл), перемішуючи при кімнатній температурі. Через 10 хв. додавали піролідін (0,42 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом години. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску, 2М водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували нагріваючи при 120°C протягом 2 годин. Суміш екстрагували етилацетатом та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (276 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,38(3Н, д, J=6,8 Гц), 1,69(4Н, шс), 2,40-2,48(2Н, м), 2,55-2,66(2Н, м), 3,49(1Н, к, J=6,8 Гц), 7,59(1Н, с), 12,14(1Н, шс).

[0232]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (145 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-(1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (270 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (761 мг), карбонату натрію (198 мг), 1,2-диметоксietану (6,0 мл) та води (3,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (67 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,39(3H, д, J=6,8 Гц), 1,64-1,75(4H, м), 2,40-2,48(5H, м), 2,55-2,65(2H, м), 3,49(1H, к, J=6,8 Гц), 7,37(1H, с), 8,02 (1H, шс), 12,00-13,09(2H, м).

[0233]

Приклад 21

5 Виготовлення 6-(5-етил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0234]

А) Виготовлення N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонамід

10 Гібрид натрію (50%, 8,46 г) додавали до розчину піразолу (12 г) в тетрагідрофурані (200 мл) та перемішували при 0°C. Через 20 хв. краплями додавали диметилсульфамойл хлорид (17 мл), та суміш перемішували при такій самій температурі протягом години та нагрівали до кімнатної температури протягом години. Реакційну систему виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (25,3 г) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР(300МГц,CDCl₃) δ 2,95(6H, с), 6,40(1H, м), 7,75(1H, м), 7,99(1H, д, J=2,7 Гц).

[0235]

20 В) Виготовлення 5-етил-N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонамід

1,6 М розчин n-бутиллітії/гексан (99 мл) краплями додавали при перемішуванні до розчину (200 мл) N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонамід (25,3 г) в тетрагідрофурані при -78°C. Через 30 хв. після завершення крапельного додавання, краплями додавали йодетан (12,8 мл). Суміш перемішували при такій самій температурі протягом 30 хв., та реакційну систему нагрівали до кімнатної температури. Через 1 годину додавали тетрагідрофуран (200 мл) для полегшення перемішування реакційної системи, та суміш додатково перемішували протягом 2 годин. Реакційну систему виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (600 мл), та суміш екстрагували етилацетатом (400 мл ×2), та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали хроматографії на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (19,8 г) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР(300МГц,CDCl₃) δ 1,30(3H, т, J=7,8 Гц), 2,94(2H, дд, J=15,0,7,5 Гц), 3,03(6H, с), 6,13(1H, шс), 7,55(1H, шс).

[0236]

35 С) Виготовлення 4-бром-5-етил-N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонамід

1-Бромпіролідин-2,5-діон (20,8 г) додавали при перемішуванні до розчину (300 мл) 5-етил-N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонамід (19,8 г) в тетрагідрофурані при кімнатній температурі. Реакційну систему нагрівали до 50°C, перемішували протягом 2 годин та концентрували при пониженому тиску. Залишок виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (26,2 г) у вигляді жовтої олії.

45 ¹H-ЯМР(300МГц,CDCl₃) δ 1,24(3H, т, J=7,5 Гц), 2,97(2H, дд, J=15,0Гц,7,8 Гц), 3,06(6H, с), 7,54(1H, с).

[0237]

D) Виготовлення 5-етил-N,N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-сульфонамід

50 4-Бром-5-етил-N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонамід (13,0 г), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (12,3 г), ацетат калію (13,6 г) та 1,2-диметоксиетан (300 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1, 3,76 г), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 90°C протягом ночі. Реакційну систему охолоджували до кімнатної температури. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Суміш етилацетату та гексану (1:1) додавали до залишку, нерозчинний матеріал знову видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (6,32 г) у вигляді білої твердої речовини.

60

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,25 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,31 (12H, с), 3,03 (6H, с), 3,17 (2H, дд, J=15,0,7,5 Гц), 7,75 (1H, с).

[0238]

Е) Виготовлення 6-(5-етил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

6-Бром-2-(піролідин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (100 мг), 5-етил-N,N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-сульфонамід (210 мг), карбонат цезію (311 мг), 1,2-диметоксиетан (5 мл) та води (1 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (26,0 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 90°C протягом 3 годин. Реакційну систему охолоджували до кімнатної температури, та додавали карбонат натрію (169 мг), 5-етил-N,N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-сульфонамід (210 мг), вода (1 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (26,0 мг). Атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 90°C протягом ночі. Реакційну систему виливали у сольовий розчин, та суміш екстрагували сумішшю етилацетату та тетрагідрофурану (3:1), та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали хроматографії на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску. 1M розчин хлорводневої кислоти/діетиловий етер (5 мл) та метанол (5 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Реакційну систему охолоджували до кімнатної температури, та осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (95,9 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,99 (4H, м), 2,84-2,92 (2H, м), 3,17-3,25 (2H, м), 3,64-3,77 (2H, м), 4,51 (2H, с), 7,38 (1H, с), 8,09 (1H, с), 10,61 (1H, шс), 12,80 (1H, шс).

[0239]

Приклад 22

Виготовлення 2-[(2S)-4,4-дифторпіролідин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0240]

А) Виготовлення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4,4-дифторпіролідин-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія А, вказану у заголовку сполуку (286 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (250 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4,4-дифтор-L-проліну (568 мг) та О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфату (1,29 г) та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,592 мл) та N,N-диметилформаміду (5 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,14 (9H, с, основний), 1,39 (9H, с, неосновний), 2,55-2,71 (1H, м), 2,86-2,97 (1H, м), 3,80-4,03 (2H, м), 4,74-4,90 (1H, м), 7,60 (1H, с, неосновний), 7,63 (1H, с, основний), 12,84 (1H, шс). Співвідношення ізомерів, що спостерігали, становило 3:2.

[0241]

В) Виготовлення 2-[(2S)-4,4-дифторпіролідин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (163 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4,4-дифторпіролідин-1-карбоксилату (286 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (404 мг) та карбонату цезію (427 мг) та 1,2-диметоксиетану (7 мл) та води (0,7 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (107 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,46 (3H, с), 2,75-2,95 (1H, м), 3,01-3,21 (1H, м), 3,89 (2H, т, J=12,3 Гц), 5,05 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,41 (1H, с), 8,11 (1H, с), 10,32 (1H, шс), 12,87 (1H, шс).

[0242]

Приклад 23

Виготовлення 2-[(2S,4R)-4-фторпіролідин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0243]

А) Виготовлення трет-бутил (2S,4R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-фторпіролідин-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія А, вказану у заголовку сполуку (239 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (250 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та (4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фтор-L-проліну (568 мг) та О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфату (1,29 г) та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,592 мл) та N,N-диметилформаміду (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,11(9H, с, основний), 1,37(9H, с, неосновний), 2,09-2,35(1H, м), 2,54-2,67(1H, м), 3,63-3,86(2H, м), 4,64-4,76(1H, м), 5,38(1H, д, J=53,4 Гц), 7,58(1H, с, неосновний), 7,61(1H, с, основний), 12,79(1H, шс). Співвідношення ізомерів, що спостерігали, становило 2:1.

[0244]

В) Виготовлення 2-[(2S,4R)-4-фторпіролідін-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (139 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил (2S,4R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (237 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (348 мг) та карбонату цезію (368 мг) та 1,2-диметоксиетану (5 мл) та води (0,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (92,3 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,29-2,45(1H, м), 2,46(3H, с), 2,76-2,93(1H, м), 3,50-3,70(2H, м), 4,80-4,96(1H, м), 5,45-5,69(1H, м), 7,37(1H, с), 8,10(1H, с), 9,38(1H, шс), 10,44(1H, шс), 12,85(1H, шс).

[0245]

Приклад 24

Виготовлення 2-[(2S,4S)-4-фторпіролідін-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0246]

А) Виготовлення трет-бутил (2S,4S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-фторпіролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія А, вказану у заголовку сполуку (106 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (250 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та (4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фтор-L-проліну (568 мг) та О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфату (1,29 г) та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,592 мл) та N,N-диметилформаміду (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,18(9H, с, основний), 1,42 (9H, с, неосновний), 2,19-2,38(1H, м), 2,55-2,82 (1H, м), 3,57-3,83(2H, м), 4,71-4,86(1H, м), 5,16-5,41(1H, м), 7,59(1H, с, неосновний), 7,62 (1H, с, основний), 12,61(1H, шс). Співвідношення ізомерів, що спостерігали, становило 2:1.

[0247]

В) Виготовлення 2-[(2S,4S)-4-фторпіролідін-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (102 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил (2S,4S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (180 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (265 мг) та карбонату цезію (281 мг) та 1,2-диметоксиетану (5 мл) та води (0,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (70,3 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,46(3H, с), 2,71-2,96(1H, м), 3,47-3,77(3H, м), 4,87(1H, шс), 5,37-5,61(1H, м), 7,37(1H, с), 8,10(1H, с), 9,40(1H, шс), 10,34(1H, шс), 12,87(1H, шс).

[0248]

Приклад 25

Виготовлення 2-[(3,3-дифторацетидин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0249]

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В та стадія С, вказану у заголовку сполуку (93 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (160 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А та 3,3-дифторацетидинегідрохлориду (200 мг) та карбонату калію (158 мг) та натрію йодиду (8,6 мг) та N,N-диметилацетаміду (4,0 мл) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (353 мг) та карбонату цезію (373 мг) та 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (1 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (26 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,42-2,47(3H, м), 3,71-3,82 (6H, м), 7,36-7,38(1H, м), 7,88(0,6H, шс), 8,25(0,4H, шс), 12,28(1H, шс), 12,97(1H, шс).

[0250]

Приклад 26

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[3(R)-3-метилпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону [0251]

5 А) Виготовлення 6-бром-2-[[3(R)-3-метилпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (171 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (3R)-3-метилпіролідін гідрохлориду (235 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

10 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,98(3H, д, J=6,6 Гц), 1,17-1,37(1H, м), 1,85-2,02 (1H, м), 2,03-2,26(2H, м), 2,53-2,61(1H, м), 2,62-2,71(1H, м), 2,77-2,86(1H, м), 3,55(2H, с), 7,59(1H, с), 12,30(1H, шс).

[0252]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[3(R)-3-метилпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

15 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (36 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-[[3(R)-3-метилпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (170 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (479 мг), карбонату натрію (124 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-

20 біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (42 мг).
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,98(3H, д, J=6,6 Гц), 1,21-1,37(1H, м), 1,87-2,02 (1H, м), 2,06-2,26(2H, м), 2,45(3H, шс), 2,53-2,61(1H, м), 2,62-2,73(1H, м), 2,77-2,89(1H, м), 3,55(2H, с), 7,37(1H, с), 8,03(1H, шс), 12,13-12,91(2H, м).

[0253]

25 Приклад 27

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[3(S)-3-метилпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону [0254]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[3(S)-3-метилпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

30 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (186 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (3S)-3-метилпіролідін гідрохлориду (235 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодид (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

35 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,98(3H, д, J=6,6 Гц), 1,21-1,36(1H, м), 1,86-2,03(1H, м), 2,05-2,25(2H, м), 2,53-2,61(1H, м), 2,61-2,74(1H, м), 2,76-2,88(1H, м), 3,55(2H, с), 7,59(1H, с), 12,19(1H, шс).

[0255]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[3(S)-3-метилпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

40 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (37 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-[[3(S)-3-метилпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (507 мг), карбонату натрію (132 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-

45 біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (45 мг).
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,98(3H, д, J=6,6 Гц), 1,20-1,37(1H, м), 1,88-2,03(1H, м), 2,05-2,25(2H, м), 2,45(3H, с), 2,53-2,62 (1H, м), 2,62-2,72 (1H, м), 2,78-2,86(1H, м), 3,55(2H, с), 7,37(1H, с), 8,02 (1H, шс), 11,97-13,06(2H, м).

[0256]

Приклад 28

50 Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[3-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону [0257]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[3-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

55 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (220 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (200 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А та 3-трифторметилпіролідін гідрохлориду (377 мг) та триетиламіну (0,595 мл) та натрію йодиду (10,7 мг) та N,N-диметилформаміду (4,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,70-1,84(1H, м), 1,95-2,10(1H, м), 2,55-2,72 (3H, м), 2,91(1H, т, J=9,3Гц), 3,02-3,19(1H, м), 3,58(2H, с), 7,58(1H, с), 12,37(1H, шс).

[0258]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[3-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (57,3 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 6-бром-2-[[3-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (218 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (351 мг), карбонату цезію (371 мг), 1,2-диметоксиетану (5,0 мл) та води (0,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (93 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,71-1,86(1H, м), 1,96-2,12 (1H, м), 2,45(3H, с), 2,57-2,78(3H, м), 2,93(1H, т, J=9,2 Гц), 3,01-3,21(1H, м), 3,60(2H, с), 7,38(1H, с), 7,70-8,39(1H, м), 12,16(1H, шс), 12,97(1H, шс).

[0259]

Приклад 29

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[2-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0260]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[2-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (35,8 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (200 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А та 2-трифторметилпіролідину (0,247 мл) та триетиламіну (0,298 мл) та натрію йодиду (10,7 мг) та N,N-диметилформаміду (4,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,68-1,89(3H, м), 2,02-2,17(1H, м), 2,75-2,86(1H, м), 3,03-3,13(1H, м), 3,78-3,85(1H, м), 3,87(2H, д, J=3,8 Гц), 7,57(1H, с), 12,42 (1H, шс).

[0261]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[2-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (8,3 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 6-бром-2-[[2-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (34 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (54,8 мг), карбонату цезію (58,0 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (0,3 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (14,5 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,66-1,92 (3H, м), 2,06-2,23(1H, м), 2,46(3H, с), 2,75-2,87(1H, м), 3,06-3,16(1H, м), 3,80-3,89(1H, м), 3,90(2H, с), 7,39(1H, с), 7,85-8,32 (1H, м), 12,16(1H, шс), 12,99(1H, шс).

[0262]

Приклад 30

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4R)-4-феноксипіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0263]

А) Виготовлення трет-бутил (2S,4R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-феноксипіролідін-1-карбоксилату

Розчин (4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фенокси-L-проліну (1,04 г), О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфату (1,29 г) та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,692 мл) у N,N-диметилформаміді (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (250 мг), отриманий в Прикладі 1, стадія D, та суміш перемішували при 90°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до одержаного залишку додавали етилацетат (20 мл) та водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (5 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з отриманням нероздільної суміші трет-бутил (2S,4R)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-4-феноксипіролідін-1-карбоксилату та домішок з невизначеною структурою у виді блідно-жовтої твердої речовини. До вищедержаного розчину нероздільної суміші трет-бутил (2S,4R)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-4-

феноксипіролідін-1-карбоксилату та домішок з невизначеною структурою у етанолі (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (1,70 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 2 годин. 6М Хлорводневу кислоту (0,60 мл) додавали до реакційної суміші, та осаджену тверду речовину збирали фільтруванням, та послідовно промивали водою (5 мл), етанолом (5 мл) та діетиловим етером (5 мл) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (440 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,11(9H, с, основний), 1,34(9H, с, неосновний), 2,24-2,37(1H, м), 2,43-3,58(1H, м), 3,56-3,67(1H, м), 3,79-3,91(1H, м), 4,67-4,81(1H, м), 5,07-5,15(1H, м), 6,93-7,02 (3H, м), 7,27-7,37(2H, м), 7,60(1H, с, неосновний), 7,63(1H, с, основний), 12,77(1H, шс). Співвідношення ізомерів, що спостерігали, становило 2:1.

[0264]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4R)-4-феноксипіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (310 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил (2S,4R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-феноксипіролідін-1-карбоксилату (450 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (564 мг), карбонату цезію (596 мг), 1,2-диметоксиетану (10 мл) та води (1,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (149 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,36-2,46(1H, м), 2,47(3H, с), 2,79(1H, дд, J=14,0,6,8 Гц), 3,42-3,54(1H, м), 3,78-3,92 (1H, м), 4,84-4,97(1H, м), 5,28(1H, т, J=4,5 Гц), 6,99-7,08(3H, м), 7,32-7,38(2H, м), 7,39(1H, с), 8,11(1H, с), 9,42 (1H, шс), 10,67(1H, шс), 12,83(1H, шс).

[0265]

Приклад 31

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-морфолін-4-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0266]

А) Виготовлення 6-бром-2-морфолін-4-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Суміш метил 3-аміно-5-бромтієно-2-карбоксилату (200 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія С, морфолін-4-карбонітрилу (0,17 мл) та розчину 4М хлорводневої кислоти/циклопентилметиловий етер (3,0 мл) перемішували при 110°C протягом 4 годин. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску, та насичений водний розчин гідрокарбонату натрію додавали до залишку. Осад збирали фільтруванням та промивали водою. Отриману блідо-коричневу тверду речовину промивали змішаним розчинником етилацетат/гексан (1:1) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (144 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,51-3,60(4H, м), 3,61-3,71(4H, м), 7,29(1H, с), 11,50(1H, шс).

[0267]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-морфолін-4-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (81 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-морфолін-4-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (140 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (410 мг), карбонату натрію (106 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (36 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,33-2,47(3H, м), 3,50-3,61(4H, м), 3,61-3,72 (4H, м), 7,11(1H, с), 7,83(0,6H, шс), 8,19(0,4H, шс), 11,35(1H, шс), 12,79-13,07(1H, м).

[0268]

Приклад 32

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(тетрагідрофуран-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0269]

А) Виготовлення тетрагідрофуран-2-карбонілхлориду

Суміш тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (0,19 мл) та етандіолдихлориду (0,42 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 години. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (241 мг) у вигляді блідо-жовтої рідини.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 2,14-2,46(2H, м), 3,50-3,63(1H, м), 3,77-4,06(3H, м), 4,06-4,16(1H, м).

[0270]

В) Виготовлення 6-бром-2-(тетрагідрофуран-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

До суміші 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (120 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, триетиламіну (0,083 мл) та тетрагідрофурану (3,0 мл) додавали тетрагідрофуран-2-карбонілхлорид (80 мг) перемішуючи при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв., та реакційну систему концентрували при пониженому тиску. 2М водний розчин

гідроксиду натрію (1,0 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували нагріваючи при 120°C протягом 2 годин. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (160 мг) у вигляді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,04-2,33(2H, м), 3,22-3,34(1H, м), 3,67-3,89(3H, м), 3,93-4,01(1H, м), 7,32 (1H, с).

[0271]

С) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(тетрагідрофуран-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (59 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-(тетрагідрофуран-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (160 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (491 мг), карбонату натрію (128 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (43 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,18-2,31(2H, м), 2,38-2,48(3H, м), 3,38-3,52 (1H, м), 3,72-3,94(3H, м), 3,99-4,06(1H, м), 7,38(1H, с), 7,89(0,6H, шс), 8,25(0,4H, шс), 12,38(1H, шс), 12,87-13,06(1H, м).

[0272]

Приклад 33

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[2(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0273]

А) Виготовлення 6-бром-2-[[2(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (205 мг) одержували у вигляді жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, (2R)-2-метилпіролідин гідрохлориду (235 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,04(3H, д, J=6,0 Гц), 1,28-1,42 (1H, м), 1,56-1,74(2H, м), 1,80-1,97(1H, м), 2,21-2,35(1H, м), 2,52-2,57(1H, м), 2,88-3,04(1H, м), 3,32 (1H, д, J=14,2 Гц), 3,81(1H, д, J=14,2 Гц), 7,61(1H, с), 12,18(1H, шс).

[0274]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[2(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (13 мг) одержували у вигляді жовтої твердої речовини з 6-бром-2-[[2(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (200 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (564 мг), карбонату натрію (146 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (50 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,06(3H, д, J=6,0 Гц), 1,27-1,47(1H, м), 1,57-1,76(2H, м), 1,85-2,00(1H, м), 2,24-2,37(1H, м), 2,45(3H, с), 2,52-2,60(1H, м), 2,93-3,04(1H, м), 3,33(1H, д, J=14,0 Гц), 3,81(1H, д, J=14,0 Гц), 7,37(1H, с), 8,03(1H, шс), 11,92-13,20(2H, м).

[0275]

Приклад 34

Виготовлення 2-(етоксиметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0276]

А) Виготовлення етоксиацетилхлориду

Суміш етоксистоїксової кислоти (0,19 мл) та етандіолдихлориду (0,42 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 години. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (220 мг) у вигляді блідо-жовтої рідини.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,26(3H, т, J=7,0 Гц), 3,65(2H, к, J=7,0 Гц), 4,41(2H, с).

[0277]

В) Виготовлення 6-бром-2-(етоксиметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 32, стадія В, вказану у заголовку сполуку (140 мг) одержували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду

(120 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, та триетиламіну (0,083 мл) та тетрагідрофурану (3,0 мл) та етоксіяцетилхлориду (74 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,14(3H, т, J=7,0 Гц), 3,53(2H,к,J=7,0 Гц), 4,30(2H, с), 7,48(1H, с), 12,60(1H, шс).

5 [0278]

С) 2-(етоксиметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (59 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-(етоксиметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (140 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (448 мг), карбонату натрію (116 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (40 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,17(3H, т, J=7,0 Гц), 2,38-2,50(3H, м), 3,56(2H,к,J=7,0 Гц), 4,38(2H, с), 7,39(1H, с), 7,89(0,6H, шс), 8,26(0,4H, шс), 12,34(1H, шс), 12,77-13,18(1H, м).

15 [0279]

Приклад 35

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]метилтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В та стадія С, вказану у заголовку сполуку (104 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (140 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А та (S)-2-метилпіролідін гідрохлориду (182 мг) та карбонату калію (276 мг) та натрію йодиду (7,5 мг) та N,N-диметилацетаміду (4,0 мл) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (308 мг) та карбонату натрію (265 мг) та 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (1 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (26 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,41-1,43(3H, м), 1,62-1,74(1H, м), 1,93-2,03(2H, м), 2,17-2,27(1H, м), 2,46(3H, с), 3,28-3,38(3H, м), 4,25-4,64(2H, м), 7,40(1H, с), 8,10(1H, с), 10,24(1H, шс), 12,80(1H, шс).

[0280]

30 Приклад 36

Оптичне розрізнення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0281]

6-(5-Метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (106 мг) фракціонували високоефективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін (500/500/1), швидкість потоку: 60 мл/хв., температура колонки: 30°C). При вищенаведених умовах високоефективної рідинної хроматографії, розчин фракції, що містила оптично активну форму з меншим часом затримки, концентрували з одержанням оптично активної форми 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (53 мг, час затримки 10,6 хв., 99,3%ee).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,39(3H,д,J=6,6 Гц), 1,63-1,77(4H, м), 2,38-2,48(5H, м), 2,55-2,65(2H, м), 3,49(1H,к,J=6,6 Гц), 7,37(1H, с), 8,02 (1H, шс), 12,09-12,93(2H, м).

Окрім цього, розчин фракції, що містила оптично активну форму з більшим часом затримки, концентрували з одержанням оптично активної форми 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (39 мг, час затримки 12,1 хв., >99,9%ee).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,39(3H,д,J=6,8 Гц), 1,60-1,75(4H, м), 2,37-2,48(5H, м), 2,54-2,66(2H, м), 3,49(1H,к,J=6,8 Гц), 7,37(1H, с), 8,02 (1H, шс), 12,12-13,00(2H, м).

Аналіз здійснювали з використанням високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін (500/500/1), швидкість потоку: 0,5 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

[0282]

Приклад 37

55 Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0283]

Таким же чином як і в нижченаведеному Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (1,39 г) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідін-1-карбоксилату (2,27 г), отриманого в Прикладі 11,

60

стадія А, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (2,94 г), карбонату цезію (3,11 г), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (779 мг), 1,2-диметоксиетану (50 мл), води (5 мл), 4М розчину хлорводневої кислота/етилацетат (10 мл) та метанолу (50 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,93-2,16(3H, м), 2,37-2,47(1H, м), 2,46(3H, с), 3,23-3,48(2H, м), 4,61-4,74(1H, м), 7,37(1H, с), 8,10(1H, с), 8,98(1H, шс), 10,05(1H, шс), 12,85(1H, шс).

[0284]

Приклад 38

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(3-феноксипіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0285]

А) Виготовлення 6-бром-2-[(3-феноксипіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (212 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 3-феноксипіролідін гідрохлориду (385 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,72-1,88(1H, м), 2,20-2,37(1H, м), 2,54-2,64(1H, м), 2,69-2,77(1H, м), 2,77-2,87(1H, м), 2,96-3,06(1H, м), 3,54-3,67(2H, м), 4,83-4,93(1H, м), 6,82-6,95(3H, м), 7,19-7,33(2H, м), 7,61(1H, с), 12,45(1H, шс).

[0286]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(3-феноксипіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (46 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 6-бром-2-[(3-феноксипіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (210 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (478 мг), карбонату натрію (124 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (42 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,73-1,88(1H, м), 2,22-2,37(1H, м), 2,45(3H, шс), 2,55-2,67(1H, м), 2,70-2,79(1H, м), 2,79-2,90(1H, м), 2,96-3,11(1H, м), 3,53-3,69(2H, м), 4,81-4,98(1H, м), 6,80-6,97(3H, м), 7,20-7,33(2H, м), 7,38(1H, с), 7,90(0,6H, шс), 8,22 (0,4H, шс), 12,20(1H, шс), 12,97(1H, шс).

[0287]

Приклад 39

Виготовлення 2-(1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-ілметил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0288]

А) Виготовлення бензил 1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-карбоксилату

Суміш бензил 3-оксипіролідін-1-карбоксилату (2,00 г), етан-1,2-діолу (2,85 мл), моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (10 мг) та толуолу (20 мл) перемішували нагрівачи в апараті Діна-Старка при 120°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (10 мл), послідовно промивали водою (5 мл ×2) та сольовим розчином (5 мл), та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (2,1 г) у вигляді біло-жовтої рідини.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 2,00-2,13(2H, м), 3,42-3,49(2H, м), 3,51-3,62 (2H, м), 3,93-4,02 (4H, м), 5,13(2H, с), 7,28-7,41(5H, м).

[0289]

В) Виготовлення 1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-карбоксилату

До розчину бензил 1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-карбоксилату (1,1 г) у метанолі (30 мл) додавали гідроксид паладію(II) (100 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 2,5 годин в атмосфері водню (0,4 МПа). Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (540 мг) у вигляді темно-оранжевої рідини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,76(2H, т, J=7,1 Гц), 2,71(2H, с), 2,81(2H, т, J=7,1 Гц), 3,81(4H, с).

[0290]

С) Виготовлення 6-бром-2-(1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (422 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (390 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-ілметил-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (540 мг), карбонату калію (384 мг), натрію йодиду (21 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,87-1,97(2H, м), 2,63-2,71(4H, м), 3,53(2H, с), 3,73-3,87(4H, м), 7,61(1H, с), 11,63(1H, шс).

[0291]

D) Виготовлення 2-(1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (203 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-(1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (422 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (1,05 г), карбонату натрію (271 мг), 1,2-диметоксиетану (5,0 мл) та води (2,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (92 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,94(2H, т, J=6,9 Гц), 2,45(3H, шс), 2,63-2,75(4H, м), 3,54(2H, с), 3,74-3,88(4H, м), 7,38(1H, с), 7,89(0,6H, шс), 8,19(0,4H, шс), 12,17(1H, шс), 12,98(1H, шс).

[0292]

Приклад 40

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,5R)-5-фенілпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он моногідрохлориду

[0293]

A) Виготовлення трет-бутил (2S,5R)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-5-фенілпіролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія А, вказану у заголовку сполуку (434 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (250 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та (5R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-феніл-L-проліну (988 мг) та О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфату (1,28 г) та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,692 мл) та N,N-диметилформаміду (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,11(9/2H, шс), 1,24(9/2H, шс), 1,69-1,86(1H, м), 2,01(1H, шс), 2,13-2,42(2H, м), 4,28-4,45(1H, м), 4,64-4,96(1H, м), 7,16-7,25(1H, м), 7,25-7,34(2H, м), 7,56(2H, д, J=7,4 Гц), 7,74(2H, шс), 8,13(1H, с), 11,51(1H, шс).

* спостерігали як суміш ротамерів 1:1.

[0294]

B) Виготовлення трет-бутил (2S,5R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фенілпіролідін-1-карбоксилату

До отриманого вище розчину трет-бутил (2S,5R)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-5-фенілпіролідін-1-карбоксилату (430 мг) у етанолі (5 мл) додавали 2M водний розчин гідроксиду натрію (1,31 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 2,5 години. Реакційну суміш нейтралізували 6M розчином хлорводневої кислоти (0,45 мл), охолоджуючи на льоду, та краплями додавали воду (4 мл) при кімнатній температурі. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (342 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,94-1,22 (9H, м), 1,78-2,12 (2H, м), 2,17-2,41(2H, м), 4,62-4,98(2H, м), 7,17-7,27(1H, м), 7,37(2H, т, J=7,6 Гц), 7,68(1H, шс), 7,74-7,86(2H, м), 12,76(1H, шс).

[0295]

C) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,5R)-5-фенілпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он моногідрохлориду

Таким же чином як і в нижченаведеному Прикладі 83, стадія С, трет-бутил 4-{2-[(2S,5R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-фенілпіролідін-2-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-3-метил-1H-піразол-1-карбоксилат одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2S,5R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фенілпіролідін-1-карбоксилату (340 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (440 мг), карбонату цезію (466 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (117 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл) та води (0,5 мл). До розчину отриманого вище трет-бутил 4-{2-[(2S,5R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-фенілпіролідін-2-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-3-метил-1H-піразол-1-карбоксилату у метанолі (10 мл) додавали 4M розчин хлорводневої кислота/етилацетат (2 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, та отриманий залишок кристалізували з суміші

метанол/вода (10 мл /10 мл) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (126 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,20-2,47(3H, м), 2,47(3H, шс), 2,53-2,62 (1H, м), 4,79(1H, дд, J=10,8,6,6 Гц), 4,88(1H, дд, J=8,5,4,2 Гц), 7,42 (1H, с), 7,43-7,56(3H, м), 7,62-7,70(2H, м), 7,86-8,44(1H, м), 8,80(1/2H, шс), 10,91(1/2H, шс), 12,46-13,35(2H, м).

[0296]

Приклад 41

Виготовлення 2-[(диметиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0297]

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В та стадія С, вказану у заголовку сполуку (66 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (140 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А та N-метилметанамін гідрохлориду (203 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (380 мг) та карбонату натрію (265 мг) та 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (41 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,47(3H, с), 2,95(6H, с), 4,40(2H, с), 7,40(1H, с), 8,10(1H, с), 10,40(1H, шс), 12,82 (1H, шс).

[0298]

Приклад 42

Виготовлення 2-[(діетиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0299]

0,57 М розчин диетиламін/N,N-диметилацетаміду (0,7 мл), розчин 0,15М натрію йодид/N,N-диметилацетамід (0,2 мл) та 0,12 М розчин 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он/N,N-диметилацетаміду (1,0 мл) послідовно додавали до карбонату калію (33,2 мг), та суміш перемішували при 70°C протягом 2,5 години. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат очищали високоефективною рідинною хроматографією {колонка: YMC CombiPrep Pro C18 RS (20 мм i.d.×50 мм л), рухома фаза: ацетонітрил/10% водний розчин форміату амонію}. Отриману сполуку розчиняли у 1,2-диметоксиетані (0,5 мл), додавали 0,48 М розчин трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат/DME (0,5 мл), 0,96М водний розчин карбонату кальцію (0,5 мл), та комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (10 мг), та суміш перемішували при 100°C протягом 4 годин в атмосфері азоту. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат очищали високоефективною рідинною хроматографією {колонка: YMC CombiPrep Pro C18 RS (20 мм i.d.×50 мм л), рухома фаза: ацетонітрил/10% водний розчин форміату амонію} з одержанням вказаної у заголовку сполуки (8,5 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺318.

MS(ESI+), виявили:318.

[0300]

Приклад 43

Виготовлення 2-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0301]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин піперидин-4-ол/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (12 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺346.

MS(ESI+), виявили:346.

[0302]

Приклад 44

Виготовлення 2-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0303]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин піперидин-3-ол/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (20,5 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺346.

MS(ESI+), виявили:346.

[0304]

Приклад 45

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(тіоморфолін-4-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0305]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин тіоморфолін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (9,7 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺348.

MS(ESI+), виявили:348.

[0306]

Приклад 46

Виготовлення 2-{[(2R)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]метил}-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0307]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин (2R)-2-(метоксиметил)піролідін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (17,6 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺360.

MS(ESI+), виявили:360.

[0308]

Приклад 47

Виготовлення 2-{[(2S)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]метил}-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0309]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин (2S)-2-(метоксиметил)піролідін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (17,6 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺360.

MS(ESI+), виявили:360.

[0310]

Приклад 48

Виготовлення 2-(1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0311]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 2,3-дигідро-1H-ізоіндоле/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (12,5 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺364.

MS(ESI+), виявили:364.

[0312]

Приклад 49

Виготовлення 2-{[бензил(метил)аміно]метил}-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

[0313]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин N-метил-1-фенілметанамін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (14,1 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺366.

MS(ESI+), виявили:366.

[0314]

Приклад 50

Виготовлення 2-(3,4-дигідроізохінолін-2 (1H)-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0315]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (3,6 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺378.

MS(ESI+), виявили:378.

[0316]

Приклад 51

5 Виготовлення етил 1-{{6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}метил}піперидин-3-карбоксилату

[0317]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин етил піперидин-3-карбоксилат/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (23,8 мг).

10 MS(ESI+):[M+H]⁺402.

MS(ESI+), виявили:402.

[0318]

Приклад 52

15 Виготовлення 1-{{6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}метил}-4-фенілпіперидин-4-карбонітрилу

[0319]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 4-фенілпіперидин-4-карбонітрил моногідрохлорид/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (1,4 мг).

20 MS(ESI+):[M+H]⁺431.

MS(ESI+), виявили:431.

[0320]

Приклад 53

25 Виготовлення 2-[(4-ацетил-4-фенілпіперидин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0321]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 1-(4-фенілпіперидин-4-іл)етанон моногідрохлорид/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (13,1 мг).

30 MS(ESI+):[M+H]⁺448.

MS(ESI+), виявили:448.

[0322]

35 Приклад 54

Виготовлення 1-{{6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}метил}-L-проліну

[0323]

40 Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин бензил L-пролінат моногідрохлорид/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (20,6 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺360.

MS(ESI+), виявили:360.

[0324]

45 Приклад 55

Виготовлення 2-{{3-(диметиламіно)піролідин-1-іл}метил}-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0325]

50 Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин N,N-диметилпіролідин-3-амін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (10,3 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺359.

MS(ESI+), виявили:359.

55 [0326]

Приклад 56

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(4-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0327]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 4-(піролідин-1-іл)піперидин/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (22,2 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺399.

5 MS(ESI+), виявили:399.

[0328]

Приклад 57

Виготовлення 2-{[(1-бензилпіролідин-3-іл)(метил)аміно]метил}-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

10 [0329]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 1-бензил-N-метилпіролідин-3-амін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (16,2 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺435.

15 MS(ESI+), виявили:435.

[0330]

Приклад 58

Виготовлення 2-[4-(2-фторфеніл)піперазин-1-іл]метил}-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

20 [0331]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 1-(2-фторфеніл)піперазин/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (1 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺425.

25 MS(ESI+), виявили:425.

[0332]

Приклад 59

Виготовлення етил N-{[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]метил}-N-(піридин-2-ілметил)гліцинат

30 [0333]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин етил N-(піридин-2-ілметил)гліцинат/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (1,1 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺439.

35 MS(ESI+), виявили:439.

[0334]

Приклад 60

Виготовлення 2-{[бис(піридин-3-ілметил)аміно]метил}-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

40 [0335]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 1-(піридин-3-іл)-N-(піридин-3-ілметил)метанамін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (4,5 мг).

45 MS(ESI+):[M+H]⁺444.

MS(ESI+), виявили:444.

[0336]

Приклад 61

Виготовлення 2-[4-(дифенілметил)піперазин-1-іл]метил}-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

50 [0337]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 1-(дифенілметил)піперазин/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (7,3 мг).

55 MS(ESI+):[M+H]⁺497.

MS(ESI+), виявили:497.

[0338]

Приклад 62

Виготовлення 2-[[3,5-диметоксифеніл)аміно]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону
[0339]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 3,5-диметоксианілін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (1,4 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺398.

MS(ESI+), виявили:398.

[0340]

Приклад 63

Виготовлення 2-[[2,4-диметоксифеніл)аміно]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону
[0341]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 2,4-диметоксианілін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (2,1 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺398.

MS(ESI+), виявили:398.

[0342]

Приклад 64

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2-фенілтіоморфолін-4-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону
[0343]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 2-фенілтіоморфолін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (10,8 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺424.

MS(ESI+), виявили:424.

[0344]

Приклад 65

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2-фенілпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону
[0345]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 2-фенілпіролідін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (10,8 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺392.

MS(ESI+), виявили:392.

[0346]

Приклад 66

Виготовлення 2-[[3-(4-метилбензил)піролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону
[0347]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 3-(4-метилбензил)піролідін моногідроклорид/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (3,5 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺420.

MS(ESI+), виявили:420.

[0348]

Приклад 67

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону
[0349]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 1-(піперидин-4-іл)тетрагідропіримідин-2 (1H)-он/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (10,6 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺428.

MS(ESI+), виявили:428.

[0350]

Приклад 68

Виготовлення

6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-([1-(тіофен-2-іл)циклопропіл]метил)аміно}метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0351]

А) Виготовлення 1-(тіофен-2-іл)циклопропанкарбонітрилу

До суспензії гідриду натрію (1 9,1 г) в ДМСО (200 мл) краплями додавали тіофен-2-ілацетонітрилу (25 г) в ДМСО (20 мл) при 0°C в атмосфері азоту, та суміш перемішували протягом 0,5 години. До одержаної реакційної суміші краплями додавали розчин 1-бром-2-хлоретану (25 мл) в ДМСО (20 мл) при 0°C в атмосфері азоту, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 діб. Воду додавали до реакційної суміші, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-коричневої олії (29,2 г).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ 1,39-1,46(2H, м), 1,71-1,78(2H, м), 6,94(1H, дд, J=5,1,3,6 Гц), 7,06(1H, дд, J=3,6,1,1 Гц), 7,19(1H, дд, J=5,2,1,2 Гц).

[0352]

В) 1-[1-(тіофен-2-іл)циклопропіл]метанамін моногідрохлорид

До розчину 1-(тіофен-2-іл)циклопропанкарбонітрилу (14,9 г) в тетрагідрофурані (100 мл) додавали 1,1М комплекс боран· тетрагідрофуран (100 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 60°C протягом ночі. 6М водний розчинхлорводневої кислоти (20 мл) обережно додавали до реакційної суміші, та суміш перемішували при 60°C протягом 0,5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та тетрагідрофуран випаровували при пониженому тиску. Отриманий залишок розводили водою, та промивали етилацетатом. Водний шар підлговували 8М водним розчином гідроксиду натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при пониженому тиску. Отриманий залишок розчиняли у етилацетаті, додавали 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (30 мл), та розчинник випаровували при пониженому тиску. Отриману тверду речовину перекристалізували з суміші етанол-етилацетат з одержанням вказаної у заголовку сполуки (10,5 г) у вигляді білих голкоподібних кристалів.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,92-1,00(2H, м), 1,11-1,22 (2H, м), 3,08(2H, с), 6,98(1H, дд, J=5,1,3,4 Гц), 7,08(1H, дд, J=3,5,1,2 Гц), 7,40(1H, дд, J=5,1,1,3Гц), 8,05(3H, с).

[0353]

С) Виготовлення

6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-([1-(тіофен-2-іл)циклопропіл]метил)аміно}метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 1-[1-(тіофен-2-іл)циклопропіл]метанамін моногідрохлорид/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (1,9 мг).

MS(ESI+):[M+H]⁺397.

MS(ESI+), виявили:397.

[0354]

Приклад 69

Виготовлення 7-метил-1'-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]метил}тетрагідро-5H-спіро[1,3-оксазоло[3,4-a]піразин-1,4'-піперидин]-3-ону

[0355]

А) Виготовлення трет-бутил 4-метилпіперазин-1-карбоксилату

Суміш 1-метилпіперазину (15 г), триетиламіну (22,7 мл) та тетрагідрофурану (300 мл) охолоджували до 0°C, та перемішуючи додавали ди-трет-бутил дикарбонат (22 г). Після цього, реакційну систему перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, 4М водний розчин гідроксиду натрію (100 мл) додавали до залишку, та суміш екстрагували етилацетатом (300 мл). Екстракт промивали водою (200 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці з одержанням вказаної у заголовку сполуки (25,5 г) у вигляді жовтої олії.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ 1,40(9H, с), 2,25(3H, с), 2,31(4H, т, J=4,8 Гц), 3,40(4H, т, J=4,8 Гц).

[0356]

В) Виготовлення 1'-бензил-7-метилтетрагідро-5Н-спіро[1,3-оксазоло[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-3-ону

Суміш трет-бутил 4-метилпіперазин-1-карбоксилату (24,2 г), N,N,N',N'-тетраметилетан-1,2-діаміну (21 г) та тетрагідрофурану (500 мл) охолоджували до -78°C в атмосфері азоту, та втор-бутиллітію (184 мл, 1,3М розчин циклогексану) краплями додавали протягом 1,5 годин перемішуючи. Більш того, суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 годин, реакційну систему нагрівали до 30°C, та суміш перемішували протягом 1,5 години. Після цього, реакційну систему знову охолоджували до -78°C, та розчин 1-бензилпіперидин-4-ону (28,3 г) в тетрагідрофурані (50 мл) краплями додавали протягом години. Реакційну систему перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та суміш охолоджували до 0°C. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш екстрагували етилацетатом (300 мл), та екстракт промивали водою (300 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці з одержанням вказаної у заголовку сполуки (17,6 г) у вигляді коричневої олії.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ 1,62-1,89(6H, м), 2,21(3H, с), 2,31-2,40(2H, м), 2,62 (1H, м), 2,96(1H, м), 3,31(1H, м), 3,42 (2H, м), 3,67(1H, м), 7,20-7,28(5H, м).

[0357]

С) Виготовлення 7-метилтетрагідро-5Н-спіро[1,3-оксазоло[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-3-он моногідрохлориду

Суміш 1'-бензил-7-метилтетрагідро-5Н-спіро[1,3-оксазоло[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-3-ону (14,6 г), 10% Pd/C (2 г) та етанолу (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин в атмосфері водню. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у етилацетаті (75 мл), додавали 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (15 мл), та суміш обробляли протягом 4 годин. Вказану у заголовку сполуку (10,45 г) збирали фільтруванням у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР(CD₃OD) δ 2,14-2,18(2H, м), 2,19-2,31(2H, м), 3,03(3H, с), 3,19-3,37(4H, м), 3,48-3,59(4H, м), 3,75(1H, м), 4,03-4,13(2H, м).

[0358]

Д) Виготовлення 7-метил-1'-{[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]метил}тетрагідро-5Н-спіро[1,3-оксазоло[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-3-ону

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 7-метилтетрагідро-5Н-спіро[1,3-оксазоло[3,4-а]піразин-1,4'-піперидин]-3-он моногідрохлорид/ N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (4,1 мг).

MS(ESI⁺):[M+H]⁺ 470.

MS(ESI⁺), виявили:470.

[0359]

Приклад 70

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-{[3-(фенілсульфоніл)піролідин-1-іл]метил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0360]

Таким же чином як і в Прикладі 42 за виключенням того, що 0,57 М розчин 3-(фенілсульфоніл)піролідин/N,N-диметилацетамід (0,7 мл) використовували замість 0,57 М розчину діетиламін/N,N-диметилацетамід (0,7 мл), одержували вказану у заголовку сполуку (11,8 мг).

MS(ESI⁺):[M+H]⁺ 456.

MS(ESI⁺), виявили:456.

[0361]

Приклад 71

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(піперидин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0362]

А) Виготовлення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату

До розчину (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-2-карбонової кислоти (518 мг) та триетиламіну (0,392 мл) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,309 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної

суміші додавали розчин 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (250 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, в тетрагідрофурані (5 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 15 години. Етилацетат (20 мл) та водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (5 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з отриманням трет-бутил 2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]піперидин-1-карбоксилату у вигляді блідо-жовтої олії. До розчину трет-бутил 2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]піперидин-1-карбоксилат отриманого вище у етанолі (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (1,70 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 4 годин. Реакційну суміш нейтралізували 6М розчином хлорводневої кислоти (0,6 мл) охолоджуючи на льоду, та воду (5 мл) краплями додавали при кімнатній температурі. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (240 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

* Оптична чистота становила 2,9%ee. Аналіз здійснювали з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін (700/300/1), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,16-1,58(3H, м), 1,30(9H, шс), 1,59-1,86(2H, м), 1,98-2,13(1H, м), 3,36-3,53(1H, м), 3,76-3,88(1H, м), 4,90-5,07(1H, м), 7,57(1H, с), 12,64(1H, шс).

[0363]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піперидин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в нижченаведеному Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (97,4 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (232 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (345 мг), карбонату цезію (395 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (91,5 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), розчину 4М хлорводнева кислота/етилацетат (1 мл) та метанолу (8 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,47-1,94(5H, м), 2,23-2,35(1H, м), 2,46(3H, с), 2,96-3,12 (1H, м), 3,28-3,41(1H, м), 4,16-4,28(1H, м), 7,34(1H, с), 8,12 (1H, с), 9,07-9,26(1H, м), 9,34-9,46(1H, м), 12,82 (1H, шс).

[0364]

Приклад 72

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(морфолін-3-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0365]

А) Виготовлення трет-бутил 3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)морфолін-4-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (271 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (250 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (3S)-4-(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-3-карбонової кислоти (548 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,309 мл), триетиламіну (0,392 мл) та тетрагідрофурану (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (1,70 мл) та етанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,12-1,55(9H, м), 3,39-3,52 (1H, м), 3,53-3,95(3H, м), 3,76(1H, дд, J=12,3,4,2 Гц), 4,09-4,29(1H, м), 4,72 (1H, шс), 7,58(1H, с), 12,74(1H, шс).

[0366]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(морфолін-3-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в нижченаведеному Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (103 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил 3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)морфолін-4-карбоксилату (268 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (397 мг), карбонату цезію (420 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (105 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчин хлорводнева кислота/етилацетат (1 мл) та метанол (3 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,46(3H, c), 3,17-3,42 (2H, м), 3,68(1H, дд, J=12,1,10,2 Гц), 3,72-3,85(1H, м), 3,93-4,04(1H, м), 4,33(1H, дд, J=12,4,3,3Гц), 4,44-4,56(1H, м), 7,37(1H, c), 8,12 (1H, c), 9,69(1H, шс), 10,00(1H, шс), 12,92 (1H, шс).

[0367]

5 Приклад 73

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3-оксопіролідин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0368]

10 Суміш 2-(1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (150 мг), отриманого в Прикладі 39, стадія D, 6M хлорводневої кислоти (3 мл) та пропан-2-олу (3 мл) перемішували нагріваючи при 90°C протягом 5 годин. Насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (20 мл) додавали до реакційної суміші, та осажену тверду речовину збирали фільтруванням, та послідовно промивали етилацетатом (3 мл) та водою (3 мл). Отриману блідо-коричневу тверду речовину кристалізували з суміші метанол/пропан-2-ол/гексан з одержанням вказаної у заголовку сполуки (115 мг) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

15 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,37(2H, т, J=6,9 Гц), 2,46(3H, шс), 3,01(2H, т, J=6,9 Гц), 3,08(2H, c), 3,71(2H, c), 7,39(1H, c), 7,89(0,6H, шс), 8,26(0,4H, шс), 12,22 (1H, шс), 12,99(1H, шс).

[0369]

20 Приклад 74

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[феніл(піролідин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0370]

А) Виготовлення 5-бром-3-{[феніл(піролідин-1-іл)ацетил]аміно}тіофен-2-карбоксаміду

25 До суміші 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, триетиламіну (0,153 мл) та тетрагідрофурану (5,0 мл) додавали хлор(феніл)ацетилхлорид (0,174 мл) перемішуючи при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв., та додавали піролідин (0,42 мл). Реакційну суміш перемішували нагріваючи при 70°C протягом години, та реакційну систему концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали 2M водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл), та суміш перемішували нагріваючи при 30 120°C протягом 2 годин. Суміш екстрагували етилацетатом та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан). Одержану жовту тверду речовину промивали етилацетатом (2 мл) з 35 одержанням вказаної у заголовку сполуки (330 мг) у виді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,67-1,80(4H, м), 2,32-2,44(2H, м), 2,44-2,49(2H, м), 3,96(1H, c), 7,26-7,45(5H, м), 7,70(2H, шс), 7,99(1H, c), 12,24(1H, c).

[0371]

В) Виготовлення 6-бром-2-[феніл(піролідин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

40 Суміш 5-бром-3-{[феніл(піролідин-1-іл)ацетил]аміно}тіофен-2-карбоксаміду (320 мг), 2M водного розчину гідроксиду натрію (3 мл) та 1,2-диметоксиетану (1 мл) перемішували нагріваючи у мікрохвильовій пічці при 150°C протягом 30 хв. Суміш екстрагували етилацетатом та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали 45 хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (292 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,65-1,85(4H, м), 2,34-2,47(4H, м), 4,35(1H, c), 7,22-7,40(3H, м), 7,55-7,65(3H, м), 12,47(1H, шс).

[0372]

50 С) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[феніл(піролідин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (235 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-[феніл(піролідин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (320 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (758 мг), карбонату натрію (197 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 55 мл), води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (67 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,65-1,85(4H, м), 2,34-2,48(7H, м), 4,34(1H, c), 7,20-7,46(4H, м), 7,62 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,78-8,26(1H, м), 12,26(1H, шс), 12,94(1H, шс).

[0373]

Приклад 75

Виготовлення 2-(3,6-дигідропіридин-1(2Н)-ілметил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону
[0374]

- 5 А) Виготовлення 6-бром-2-(3,6-дигідропіридин-1(2Н)-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону
Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (169 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 1,2,3,6-тетрагідропіридину (0,18 мл), карбонату калію (178 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

10 ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,04-2,16(2Н, м), 2,57-2,65(2Н, м), 2,96-3,04(2Н, м), 3,51(2Н, с), 5,54-5,78(2Н, м), 7,61(1Н, с), 12,36(1Н, шс).

[0375]

В) Виготовлення 2-(3,6-дигідропіридин-1(2Н)-ілметил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

- 15 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (81 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-(3,6-дигідропіридин-1(2Н)-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (169 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (479 мг), карбонату натрію (124 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл), води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-

20 біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (42 мг).
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,03-2,18(2Н, м), 2,45(3Н, шс), 2,63(2Н, т, J=5,7 Гц), 2,97-3,09(2Н, м), 3,52 (2Н, с), 5,47-5,90(2Н, м), 7,38(1Н, с), 8,02 (1Н, шс), 12,18(1Н, шс), 12,91(1Н, шс).

[0376]

Приклад 76

- 25 Виготовлення 2-[(2S)-5,5-диметилпіролідін-2-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону
[0377]

А) Виготовлення трет-бутил (5S)-5-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2,2-диметилпіролідін-1-карбоксилату

- 30 Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (431 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (250 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 1-(трет-бутоксикарбоніл)-5,5-диметил-L-проліну (577 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,324 мл), триетиламіну (0,392 мл), тетрагідрофурану (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (2,83 мл) та етанолу (5 мл).

35 ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,11(9Н, с, основний), 1,30-1,43(6Н, м), 1,57(9Н, с, неосновний), 1,66-1,88(2Н, м), 1,90-2,25(2Н, м), 4,67(1Н, дд, J=8,3,3,6 Гц, основний), 4,70-4,77(1Н, м, неосновний), 7,54(1Н, с, неосновний), 7,57(1Н, с, основний), 12,68(1Н, шс).

* спостерігали як суміш ротамерів 7:4.

- 40 ** в умовах хірального аналізу спостерігали тільки один пік. Аналіз здійснювали з використанням високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін (800/200/1), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

[0378]

- 45 В) Виготовлення 2-[(2S)-5,5-диметилпіролідін-2-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, трет-бутил 4-{2-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5,5-диметилпіролідін-2-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-3-метил-1Н-піразол-1-карбоксилату одержували у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини з трет-бутил (5S)-5-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2,2-диметилпіролідін-1-карбоксилату (423 мг) одержаного вище, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (610 мг), карбонату цезію (644 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (162 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл) та води (0,5 мл). До отриманого вище розчину трет-бутил 4-{2-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-5,5-диметилпіролідін-2-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-3-метил-1Н-піразол-1-карбоксилату у метанолі (4 мл) додавали 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Етилацетат (50 мл) та водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію.

Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та отриманий залишок кристалізували з суміші метанол/етилацетат (0,5 мл /4 мл) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (176 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,17(3H, c), 1,19(3H, c), 1,60(2H, т, J=7,4 Гц), 1,92-2,05(1H, м), 2,23-2,38(1H, м), 2,45(3H, c), 4,24(1H, дд, J=8,6,6,3Гц), 7,37(1H, c), 8,02 (1H, шс).

[0379]

Приклад 77

Виготовлення 2-[(2S)-азетидин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону [0380]

10 А) Виготовлення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)азетидине-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (335 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (267 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидине-2-карбонової кислоти (510 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,346 мл), триетиламіну (0,419 мл), тетрагідрофурану (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (2,83 мл) та етанолу (5 мл).

15 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,04-1,51(9H, м), 2,20-2,35(1H, м), 2,44-2,57(1H, м), 3,84(1H, шс), 3,91-4,02 (1H, м), 5,01(1H, дд, J=8,6,5,6 Гц), 7,64(1H, c), 12,74(1H, шс).

20 * в умовах хірального аналізу спостерігали тільки єдиний пік. Аналіз здійснювали з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-3 (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін (700/300/1), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

[0381]

25 В) Виготовлення 2-[(2S)-азетидин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 76, стадія В, вказану у заголовку сполуку (42,1 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)азетидине-1-карбоксилату (328 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (523 мг), карбонату цезію (554 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (139 мг), 1,2-диметоксиетану (10 мл), води (1 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (5 мл).

35 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,41-2,61(2H, м), 2,45(3H, c), 3,30-3,38(1H, м), 3,61(1H,к,J=7,9 Гц), 4,73(1H, т, J=7,8 Гц), 7,38(1H, c), 8,03(1H, шс).

[0382]

Приклад 78

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,3aS,7aS)-октагідро-1H-індол-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

40 [0383]

А) Виготовлення трет-бутил (2S,3aS,7aS)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]октагідро-1H-індол-1-карбоксилату

45 До розчину (2S,3aS,7aS)-1-(трет-бутоксикарбоніл)октагідро-1H-індол-2-карбонової кислоти (638 мг) та триетиламіну (0,392 мл) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,324 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після цього, до реакційної системи додавали розчин 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (250 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, в тетрагідрофурані (5 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 26 години. Етилацетат (20 мл) та водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (5 мл).

50 Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (345 мг) у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини.

55 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,07-1,49(13H, м), 1,53-1,67(3H, м), 1,85-2,06(2H, м), 2,07-2,20(1H, м), 2,22-2,36(1H, м), 3,70-3,81(1H, м), 4,14(1H, дд, J=9,7,7,5 Гц), 7,72 (2H, шс), 8,11(1H, c), 11,61(1H, шс).

[0384]

В) Виготовлення трет-бутил (2S,3aS,7aS)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)октагідро-1Н-індол-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 40, стадія В, вказану у заголовку сполуку (273 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2S,3aS,7aS)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]октагідро-1Н-індол-1-карбоксилату (340 мг), 2М водного розчину гідроксиду натрію (2,83 мл) та етанолу (5 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,06-1,48(3H, м), 1,09(9H, с, основний), 1,34(9H, с, неосновний), 1,53-1,78(4H, м), 1,92-2,18(2H, м), 2,29-2,41(1H, м), 3,40-3,49(1H, м, основний), 3,67-3,79(1H, м), 4,35(1H, т, J=5,0 Гц, неосновний), 4,50-4,62 (1H, м), 7,55(1H, с, неосновний), 7,60(1H, с, основний), 12,71(1H, шс).

* спостерігали як суміш ротамерів 2:1.

[0385]

С) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S,3aS,7aS)-октагідро-1Н-індол-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 76, стадія В, вказану у заголовку сполуку (84,0 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2S,3aS,7aS)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)октагідро-1Н-індол-1-карбоксилату (263 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (357 мг), карбонату цезію (377 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (94,7 мг), 1,2-диметоксиетану (10 мл), води (1 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (5 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,10-1,66(8H, м), 1,76-1,88(1H, м), 1,95-2,10(1H, м), 2,25-2,39(1H, м), 2,45(3H, с), 3,23(1H, к, J=5,2 Гц), 4,19(1H, дд, J=10,0,5,5 Гц), 7,38(1H, с), 7,89-8,29(1H, м).

[0386]

Приклад 79

Виготовлення 2-(азепан-2-іл)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0387]

А) Виготовлення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)азепан-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, трет-бутил 2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]азепан-1-карбоксилат одержували у вигляді жовтої олії з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (237 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 1-(трет-бутоксикарбоніл)азепан-2-карбонової кислоти (547 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,306 мл), триетиламіну (0,371 мл) та тетрагідрофурану (5 мл). До розчину отриманого вище трет-бутил 2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]азепан-1-карбоксилату у етанолі (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (2,68 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 3 годин. Етилацетат (20 мл), 6М розчин хлорводневої кислоти (1 мл) та води (5 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (5 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (438 мг) у вигляді біло-жовтої аморфної твердої речовини.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,12-1,46(12H, м), 1,58-1,99(4H, м), 2,11-2,35(1H, м), 3,16-3,29(1H, м), 3,77-3,88(1H, м, неосновний), 3,97(1H, дд, J=14,8,5,2 Гц, основний), 4,65(1H, дд, J=12,0,4,8 Гц, основний), 4,83(1H, дд, J=12,1,5,9 Гц, неосновний), 7,58(1H, с, неосновний), 7,60(1H, с, основний), 12,61(1H, шс).

* спостерігали як суміш ротамерів 5:4.

[0388]

В) Виготовлення 2-(азепан-2-іл)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 76, стадія В, вказану у заголовку сполуку (21,8 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)азепан-1-карбоксилату (150 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (215 мг), карбонату цезію (228 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (57,2 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (3 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,41-1,89(7H, м), 2,07-2,20(1H, м), 2,45(3H, с), 2,75-2,97(2H, м), 3,74-3,87(1H, м), 7,34(1H, с), 8,00(1H, шс).

[0389]

Приклад 80

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(3-фенілпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

5 [0390]

А) Виготовлення 6-бром-2-[(3-фенілпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (182 мг) одержували у вигляді жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 3-фенілпіролідін гідрохлориду (355 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

10 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,71-1,85(1H, м), 2,18-2,32 (1H, м), 2,55-2,63(1H, м), 2,75-2,85(2H, м), 3,04(1H, т, J=8,4 Гц), 3,26-3,40(1H, м), 3,65(2H, с), 7,14-7,22 (1H, м), 7,24-7,34(4H, м), 7,61(1H, с), 12,39(1H, шс).

[0391]

15 В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(3-фенілпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (106 мг) одержували у вигляді жовтих кристалів з 6-бром-2-[(3-фенілпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (182 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (431 мг), карбонату натрію (112 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл), води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (38 мг).

20 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,72-1,87(1H, м), 2,19-2,33(1H, м), 2,45(3H, шс), 2,55-2,64(1H, м), 2,76-2,87(2H, м), 3,02-3,11(1H, м), 3,27-3,41(1H, м), 3,65(2H, с), 7,13-7,22 (1H, м), 7,25-7,34(4H, м), 7,38(1H, с), 8,03(1H, шс), 11,92-13,34(2H, м).

25 [0392]

Приклад 81

Виготовлення 2-[[3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0393]

30 А) Виготовлення 3-(трифторметил)піролідін-3-олу

Суміш трет-бутил 3-оксопіролідін-1-карбоксилату (600 мг), триметил(трифторметил)силану (0,57 мл), 1М розчину N,N,N-трибутилбутан-1-амоній фторид/тетрагідрофуран (0,50 мл) та тетрагідрофурану (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію (2 мл) та 1М розчин N,N,N-трибутилбутан-1-амоній фторид/тетрагідрофуран (1 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Суміш екстрагували етилацетатом, послідовно промивали водою та сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням блідо-коричневої твердої речовини. Отриману тверду речовину розчиняли у метанолі (1 мл), та додавали 4М розчин хлорводневої кислота/етилацетат (2 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, та реакційну систему концентрували при пониженому тиску. Насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (1 мл) додавали до залишку, та суміш екстрагували сумішшю етилацетат/тетрагідрофуран та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (260 мг) у вигляді коричневої твердої речовини.

45 ^1H -ЯМР(CDCl₃) δ 1,80-1,91(1H, м), 2,14-2,25(1H, м), 2,93-3,10(2H, м), 3,12-3,29(2H, м).

[0394]

50 В) Виготовлення 6-бром-2-[[3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (163 мг) одержували у вигляді коричневої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 3-(трифторметил)піролідін-3-олу (260 мг), карбонату калію (356 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

55 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,77-1,93(1H, м), 2,04-2,17(1H, м), 2,59-2,69(1H, м), 2,71-2,80(1H, м), 2,81-2,99(2H, м), 3,62 (2H, с), 6,28(1H, шс), 7,61(1H, с), 12,35(1H, шс).

[0395]

60 С) Виготовлення 2-[[3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (102 мг) одержували у вигляді блідо-жовтих кристалів з 6-бром-2-[[3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (160 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (371 мг), карбонату натрію (96 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (33 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,79-1,93(1Н, м), 2,05-2,20(1Н, м), 2,46(3Н, шс), 2,60-2,71(1Н, м), 2,72-2,83(1Н, м), 2,83-3,00(2Н, м), 3,63(2Н, с), 6,28(1Н, шс), 7,38(1Н, с), 7,90(0,6Н, шс), 8,26(0,4Н, шс), 12,16(1Н, шс), 12,99(1Н, шс).

[0396]

Приклад 82

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(2-метилпіролідін-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0397]

А) Виготовлення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату

До суміші 1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилпроліну (425 мг), триетиламіну (0,425 мл) та тетрагідрофурану (10 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,2 мл), перемішуючи при кімнатній температурі. Через 1 годину додавали 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (337 мг), отриманий в Прикладі 1, стадія D, та суміш перемішували при 60°C протягом ночі. Після цього, суміш перемішували у мікрохвильовій печі при 120°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у метанолі (5 мл), додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (2,04 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом години, та при 80°C протягом години. До реакційної суміші додавали етанол (4 мл), та суміш перемішували при 100°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували сумішшю етилацетат/тетрагідрофуран. Екстракт висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (109 мг) у виді жовтої твердої речовини.

MS(ESI+):[M+H]⁺414.

MS(ESI+), виявили:414.

[0398]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(2-метилпіролідін-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (64 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (109 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (162 мг), карбонату цезію (400 мг), 1,2-диметоксиетану (4 мл), води (0,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (21 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,75(3Н, с), 1,84-2,40(4Н, м), 2,46(3Н, с), 3,30-3,42 (2Н, м), 7,37(1Н, с), 8,10(1Н, шс), 9,21(1Н, шс), 9,75(1Н, шс), 12,82 (1Н, шс).

[0399]

Приклад 83

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0400]

А) Виготовлення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату

До розчину (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-2-карбонової кислоти (5,00 г) та триетиламіну (3,16 мл) в тетрагідрофурані (45 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (2,84 мл) при 10°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Після цього, до реакційної суміші додавали розчин 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (2,19 г), отриманого в Прикладі 1, стадія D, в тетрагідрофурані (5 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 діб. Етилацетат (50 мл) та водний розчин гідрокарбонату натрію (50 мл)

додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (20 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил (2S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]піперидин-1-карбоксилату у вигляді блідо-жовтої олії. До розчину трет-бутил (2S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]піперидин-1-карбоксилату отриманого вище у етанолі (50 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (24,8 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 3 годин. Реакційну суміш нейтралізували 6М розчином хлорводневої кислоти (8,5 мл) охолоджуючи на льоду, та воду (10 мл) краплями додавали при кімнатній температурі. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3,03 г) у виді блідно-жовтої твердої речовини. Оптична чистота становила 73,8%_{ee}. Аналіз здійснювали з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін (700/300/1), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,09-1,45(1H, м), 1,46-1,58(1H, м), 1,60-1,86(2H, м), 1,98-2,14(1H, м), 3,38-3,53(1H, м), 3,75-3,89(1H, м), 4,89-5,10(1H, м), 7,58(1H, с), 12,64(1H, шс).

[0401]

В) Оптичне розрізнення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату

Трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (3,03 г, 75,5%_{ee}) фракціонували вискоєфективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін (700/300/1), швидкість потоку: 80 мл/хв., температура колонки: 30°C). Трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (2,55 г, >99,9%_{ee}, час затримки 6,1 хв.) та трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (330 мг, 99,2%_{ee}, час затримки 8,1 хв.) одержували в умовах вищенаведеної вискоєфективної рідинної хроматографії. Аналіз здійснювали з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін (700/300/1), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

[0402]

С) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Одержаний вище трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (2,55 г), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (3,79 г), карбонат цезію (4,01 г), 1,2-диметоксиетан (50 мл) та воду (5 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (502 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 80°C протягом 1,5 години. Етилацетат (75 мл) та воду (50 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (20 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил (2S)-2-{6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}піперидин-1-карбоксилату у виді блідно-жовтої твердої речовини. До розчину трет-бутил (2S)-2-{6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}піперидин-1-карбоксилату, отриманого вище, у метанолі (50 мл) додавали 4М розчин хлорводневої кислота/етилацетат (10 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом 4 годин та при кімнатній температурі протягом години. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1,18 г) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,48-1,92 (5H, м), 2,23-2,35(1H, м), 2,46(3H, с), 2,94-3,12 (1H, м), 3,29-3,41(1H, м), 4,16-4,29(1H, м), 7,34(1H, с), 8,12 (1H, с), 9,07-9,25(1H, м), 9,46-9,60(1H, м), 12,84(1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺316.

MS(ESI+), виявили:316.

[0403]

D) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (3,25 г), одержаний у нижченаведеному Прикладі 172, стадія В, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (4,83 г), карбонат цезію (5,11 г), 1,2-диметоксиетан (88 мл) та воду (8,8 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (574 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 80°C протягом години. Етилацетат (100 мл) та води (100 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (20 мл ×2). Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил (2S)-2-[6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини. До вище отриманого трет-бутил (2S)-2-[6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату додавали метанол (50 мл) та 4М розчин хлорводневої кислота/етилацетат (17 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом години. Додавали метанол (17 мл) та етилацетат (85 мл), та суміш додатково перемішували при 50°C протягом години, а також при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували при пониженому тиску. Метанол (50 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували при 50°C протягом години, а також при кімнатній температурі протягом години. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1,77 г) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,48-1,91(5H, м), 2,24-2,32 (1H, м), 2,46(3H, с), 2,97-3,12 (1H, м), 3,29-3,41(1H, м), 4,14-4,29(1H, м), 7,34(1H, с), 8,11(1H, с), 9,07-9,23(1H, м), 9,36-9,48(1H, м), 12,81(1H, шс).

Материнську рідину концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали метанол (20 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом години, а також при кімнатній температурі протягом години. Додавали етилацетат (20 мл), та осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (215 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,51-1,91(5H, м), 2,25-2,33(1H, м), 2,46(3H, с), 2,97-3,10(1H, м), 3,29-3,40(1H, м), 4,16-4,28(1H, м), 7,34(1H, с), 8,11(1H, с), 9,07-9,22 (1H, м), 9,45-9,56(1H, м), 12,83(1H, шс).

[0404]

Приклад 84

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-3-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0405]

A) Виготовлення трет-бутил 3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідин-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (396 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (250 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-карбонова кислота (511 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,323 мл), триетиламіну (0,392 мл), тетрагідрофурану (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (2,83 мл) та етанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,40(9H, с), 2,12-2,30(2H, м), 3,39-3,56(4H, м), 3,59-3,69(1H, м), 7,60(1H, с).

[0406]

B) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-3-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (228 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з трет-бутил 3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідин-1-карбоксилату (390 мг) одержаного вище, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (601 мг), карбонату цезію (635 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)

дихлорид-дихлорметан (1:1) (159 мг), 1,2-диметоксиетану (10 мл), води (1 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,09-2,24(1H, м), 2,29-2,43(1H, м), 2,45(3H, с), 3,20-3,40(2H, м), 3,47-3,66(3H, м), 7,36(1H, с), 8,05(1H, с), 9,18(1H, шс), 9,30(1H, шс), 12,54(1H, шс).

5 [0407]

Приклад 85

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0408]

10 Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (60,8 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (120 мг), отриманого в Прикладі 83, стадія В, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (179 мг), карбонату цезію (189 мг), комплексу [1,1'-

15 біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (47,3 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (3 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,48-1,94(5H, м), 2,24-2,35(1H, м), 2,46(3H, с), 2,96-3,13(1H, м), 3,29-3,41(1H, м), 4,16-4,27(1H, м), 7,34(1H, с), 8,12 (1H, с), 9,07-9,25(1H, м), 9,35-9,50(1H, м), 12,82

20 (1H, шс).

[0409]

Приклад 86

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{1-[4-(метилсульфоніл)феніл]піролідин-2-іл}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0410]

25 А) Виготовлення 6-бром-2-{1-[4-(метилсульфоніл)феніл]піролідин-2-іл}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

До розчину 1-[4-(метилсульфоніл)феніл]проліну (512 мг) та триетиламіну (0,314 мл) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,259 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після цього, до реакційної системи додавали 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (200 мг), отриманий в Прикладі 1, стадія D, та суміш перемішували при 60°C протягом 19 години. Етилацетат (20 мл) та водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений органічний шар промивали сольовим розчином (5 мл), та висушували над безводним сульфатом натрію.

35 Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням N-(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл]пролінамиду у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини. До розчину N-(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)-1-[4-(метилсульфоніл)феніл] пролінамиду, отриманого вище у етанолі (5 мл), додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (2,83 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 10 годин. Реакційну суміш нейтралізували 6М розчином хлорводневої кислоти (0,6 мл) охолоджуючи на льоду, та воду (2 мл) краплями додавали при кімнатній температурі. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (208 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

45 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,96-2,19(3H, м), 2,35-2,48(1H, м), 3,03(3H, с), 3,36-3,47(1H, м), 3,73-3,83(1H, м), 4,76(1H, дд, J=8,4,2,0Гц), 6,60(2H, д, J=8,9 Гц), 7,59(1H, с), 7,62 (2H, д, J=8,9 Гц), 12,69(1H, шс).

[0411]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{1-[4-(метилсульфоніл)феніл]піролідин-2-іл}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

50 Одержаний вище 6-бром-2-{1-[4-(метилсульфоніл)феніл]піролідин-2-іл}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (203 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (275 мг), карбонат цезію (291 мг), 1,2-диметоксиетан (5 мл) та воду (0,5 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-

55 біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(73,0 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 80°C протягом 1,5 години. 2М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) додавали до реакційної суміші, та суміш додатково перемішували при 80°C протягом 2 годин. Етилацетат (20 мл) та 1М розчин хлорводневої кислоти (3 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували

60 етилацетатом (5 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та

висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (метанол/етилацетат), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок промивали метанолом (5 мл) з одержанням вказаної у

5 заголовку сполуки (130 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,96-2,22 (3H, м), 2,33-2,47(4H, м), 3,03(3H, с), 3,37-3,48(1H, м), 3,73-3,85(1H, м), 4,77(1H, дд, J=8,4,1,6 Гц), 6,61(2H, д, J=8,9 Гц), 7,34(1H, с), 7,63(2H, д, J=8,9 Гц), 7,80-8,34(1H, м), 12,47(1H, шс), 12,83-13,09(1H, м).

[0412]

10 Приклад 87

Виготовлення 2-[(1R*,2S*,5S*)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0413]

15 А) Виготовлення трет-бутил (1R*,2S*,5S*)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 86, стадія А, вказану у заголовку сполуку (354 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (450 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (1R*,2S*,5S*)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-2-карбонової кислоти (974 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,584 мл), триетиламіну (0,707 мл), тетрагідрофурану (10 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (3,06 мл) та етанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,47-0,62 (1H, м), 0,76-0,92 (1H, м), 1,07(9H, с, основний), 1,35(9H, с, неосновний), 1,62-1,76(1H, м), 1,86-1,99(1H, м), 3,47-3,59(2H, м), 4,27(1H, д, J=5,1 Гц, неосновний), 4,77(1H, д, J=5,1 Гц, основний), 7,61(1H, с, неосновний), 7,65(1H, с, основний), 12,44-12,80(1H, м).

25 * спостерігали як суміш ротамерів 3:2.

[0414]

В) Виготовлення 2-[(1R*,2S*,5S*)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

30 Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (36,5 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (1R*,2S*,5S*)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату (200 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (299 мг), карбонату цезію (316 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (79,2 мг), 1,2-диметоксиетану (8 мл), води (0,8 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (4 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,57-0,73(2H, м), 1,83-1,93(1H, м), 2,25-2,36(1H, м), 2,46(3H, с), 3,38-3,47(2H, м), 4,92 (1H, шс), 7,32 (1H, с), 8,10(1H, с), 8,74(1H, шс), 10,25(1H, шс), 13,03(1H, шс).

[0415]

40 Приклад 88

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0416]

45 А) Виготовлення трет-бутил (2S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]піролідин-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 78, стадія А, вказану у заголовку сполуку (1,67 г) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (1,00 г), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 1-(трет-бутоксикарбоніл)-L-проліну (2,04 г), 2-метилпропіл хлоркарбонату (1,29 мл), триетиламіну (1,57 мл) та тетрагідрофурану (25 мл).

50 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,25(9H, с, основний), 1,40(9H, с, неосновний), 1,79-1,97(3H, м), 2,12-2,30(1H, м), 3,35-3,55(2H, м), 4,09-4,21(1H, м), 7,72 (2H, шс), 8,05(1H, с), 11,66(1H, с, основний), 11,68(1H, с, неосновний).

* спостерігали як суміш ротамерів 8:7.

[0417]

55 В) Виготовлення N-(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)-L-пролінамід гідрохлориду

До отриманого вище розчину трет-бутил (2S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]піролідин-1-карбоксилату (1,66 г) в суміші метанол/тетрагідрофуран (20 мл /10 мл) додавали 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (10 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом години. Етилацетат (10 мл) додавали до реакційної суміші, та осаджену тверду

речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1,26 г) у виді білдно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,86-2,07(3H, м), 2,28-2,41(1H, м), 3,17-3,29(2H, м), 4,52 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,84(2H, шс), 7,88(1H, с), 9,15(2H, шс), 11,46(1H, шс).

5 [0418]

С) Виготовлення 6-бром-2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

До отриманого вище розчину N-(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)-L-пролінамід гідрохлориду (1,05 г) у метанолі (25 мл) додавали формалін (1,10 мл) та натрію суаноборгідрид (558 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. 2М водний розчин гідроксиду натрію (7,40 мл) додавали до реакційної суміші, та суміш додатково перемішували при 50°C протягом 5 годин. Реакційну суміш нейтралізували 6М розчином хлорводневої кислоти (2,5 мл) охолоджуючи на льоду, та концентрували при пониженому тиску до половини об'єму. Етилацетат (50 мл) та сольовим розчином (10 мл) додавали до залишку, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок промивали діетиловим етером (20 мл) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (892 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

20 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,68-1,99(3H, м), 2,10-2,39(2H, м), 2,24(3H, с), 3,08-3,18(1H, м), 3,25-3,32 (1H, м), 7,57(1H, с), 11,90(1H, шс).

[0419]

D) Виготовлення 6-бром-2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

25 До отриманого вище розчину 6-бром-2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (250 мг) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали гідрид натрію (60% в олії, 38,2 мг) охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували при 0°C протягом 15 хв. Комплекс [2-(хлорметокси)етил](триметил)силан (0,169 мл) додавали до реакційної суміші, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Етилацетат (15 мл) та водний розчин хлориду амоній (5 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (5 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (180 мг) у вигляді безбарвної олії.

35 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ -0,03(9H, с), 0,82-0,91(2H, м), 1,73-2,06(3H, м), 2,17-2,29(1H, м), 2,21(3H, с), 2,35(1H,к, J=8,4 Гц), 3,05-3,15(1H, м), 3,64(2H, т, J=8,1 Гц), 3,72 (1H, дд, J=8,4,7,1 Гц), 5,62 (1H,д, J=10,5 Гц), 5,72 (1H,д, J=10,5 Гц), 7,65(1H, с).

[0420]

40 E) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, трет-бутил 3-метил-4-(2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]-4-оксо-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат одержували у вигляді білдно-жовтої олії з одержаного вище 6-бром-2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]-3-[[2-(триметилсиліл)етокси] метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (160 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (222 мг), карбонату цезію (234 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (58,8 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл) та води (0,5 мл). До розчину одержаного вище трет-бутил 3-метил-4-(2-[(2S)-1-метилпіролідін-2-іл]-4-оксо-3-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату у N,N-диметилформаміді (2 мл) додавали 1М розчин тетрабутиламоній фторид/тетрагідрофуран (1,44 мл), та суміш перемішували при 90°C протягом 4 годин. Етилацетат (20 мл) та сольовий розчин (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку у метанолі (1 мл) додавали 4М розчин хлорводневої кислота/етилацетат (2 мл) та етилацетат (1,5 мл), та осад

збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (15,6 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,92-2,21(3H, м), 2,46(3H, с), 2,60-2,71(1H, м), 2,96(3H, с), 3,24-3,38(1H, м), 3,67-3,75(1H, м), 4,45-4,57(1H, м), 7,37(1H, с), 8,10(1H, шс), 10,08(1H, шс), 12,92 (1H, шс).

5 [0421]

Приклад 89

Виготовлення 2-[2-(4-фторбензил)піролідін-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0422]

10 А) Виготовлення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-(4-фторбензил)піролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, вказану у заголовку сполуку (53 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-(4-фторбензил)проліну (466 мг), триетиламіну (0,335 мл), тетрагідрофурану (10 мл), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,158 мл), 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (265 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 2M водного розчину гідроксиду натрію (3 мл) та етанолу (5 мл).

MS(ESI+):[M+H]⁺508.

MS(ESI+), виявили:508.

[0423]

20 В) Виготовлення 2-[2-(4-фторбензил)піролідін-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (13 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-(4-фторбензил)піролідін-1-карбоксилату (53 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (64 мг), карбонату цезію (200 мг), 1,2-диметоксиетану (3 мл), води (0,25 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (8 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,75-2,73(7H, м), 3,36-3,79(4H, м), 7,09-7,12 (4H, м), 7,19(1H, с), 8,07(1H, шс), 9,26(1H, шс), 9,70(1H, шс), 13,05(1H, шс).

30 [0424]

Приклад 90

Виготовлення 2-[(бензиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он монотрифторацетату

[0425]

35 А) Виготовлення 2-[(бензиламіно)метил]-6-бромтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, неочищений продукт (234 мг) вказаної у заголовку сполуки одержували у виді безбарвної твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (500 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 1-фенілметанаміну (0,58 мл), карбонату калію (495 мг), натрію йодиду (27 мг) та N,N-диметилформаміду (5,0 мл).

[0426]

В) Виготовлення 6-бензил-2-бром-6,7-дигідроімідазо[1,5-a]тієно[3,2-d]піримідин-9(5H)-ону

Суміш неочищеного продукту (185 мг) 2-[(бензиламіно)метил]-6-бромтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону, 37% водного розчину формальдегіду (1 мл) та тетрагідрофурану (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом години. Осад збирали фільтруванням, та послідовно промивали водою та етилацетатом з одержанням неочищеного продукту (104 мг) вказаної у заголовку сполуки у виді блідно-жовтої твердої речовини.

[0427]

С) Виготовлення 6-бензил-2-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-6,7-дигідроімідазо[1,5-a]тієно[3,2-d]піримідин-9(5H)-ону

50 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, неочищений продукт (89 мг) вказаної у заголовку сполуки одержували у вигляді блідо-жовтих кристалів одержували з неочищеного продукту (100 мг) 6-бензил-2-бром-6,7-дигідроімідазо[1,5-a]тієно[3,2-d]піримідин-9(5H)-ону та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (255 мг), карбонату натрію (66 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (23 мг).

[0428]

Д) Виготовлення 2-[(бензиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он монотрифторацетату

Суміш неочищеного продукту (80 мг) 6-бензил-2-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-6,7-дигідроімідазо[1,5-а]тієно[3,2-d]піримідин-9(5Н)-он, метанолу (2 мл) та трифтороцтової кислоти (2 мл) перемішували нагріваючи при 70°C протягом 5 годин. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску, та залишок кристалізували з суміші метанол/етилацетат з одержанням

вказаної у заголовку сполуки (43 мг) у виді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,46(3H, шс), 4,20(2H, с), 4,31(2H, с), 7,40(1H, с), 7,42-7,58(5H, м), 8,05(1H, шс), 9,15-10,22 (2H, м), 13,04(1H, шс).

[0429]

Приклад 91

Виготовлення 2-[(1R,3S,4S)-2-азабіцикло[2.2.1]heptan-3-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0430]

А) Виготовлення трет-бутил (1R,3S,4S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

До розчину (15 мл) (1R,3S,4S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбонової кислоти (0,894 г) та триетиламіну (0,541 мл) в тетрагідрофурані додавали перемішуючи ізобутил хлорформіат (0,487 мл), охолоджуючи на льоду. Після змішування при кімнатній температурі протягом 30 хв., додавали розчин 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (0,78 г), отриманого в Прикладі 1, стадія D, в тетрагідрофурані (3 мл). Реакційну систему перемішували нагріваючи при 60°C протягом 40 годин. Воду виливали у реакційну систему, та суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. 2М водний розчин гідроксиду натрію (7,06 мл) та етанолу (14 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували нагріваючи при 70°C протягом 5 годин. Реакційну систему нейтралізували 1М хлорводневою кислотою (4 мл) перемішуючи та охолоджуючи на льоду. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням. Суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1,06 г) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,07-1,83(14H, м), 2,00-2,12 (1H, м), 2,58-2,67(1H, м), 4,14(1H, шс), 4,17-4,25(1H, м), 7,56-7,81(1H, м), 12,45-12,79(1H, м).

[0431]

В) Виготовлення трет-бутил (1R,3S,4S)-3-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Трет-бутил (1R,3S,4S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (1,03 г) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилат (1,49 г), карбонат натрію (768 мг), 1,2-диметоксиетан (8,0 мл) та воду (4,0 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргонном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (197 мг), та атмосферу у колбі знову заповнювали аргонном. Реакційну систему перемішували при 100°C протягом 3 годин, та суміш екстрагували етилацетатом та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та екстракт концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (690 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,04-1,86(14H, м), 2,04-2,20(1H, м), 2,33-2,48(3H, м), 2,60-2,67(1H, м), 4,11-4,17(1H, м), 4,18-4,26(1H, м), 7,34-7,54(1H, м), 7,88(0,6H, шс), 8,23(0,4H, шс), 12,23-12,48(1H, м), 12,82-13,09(1H, м).

[0432]

С) Виготовлення 2-[(1R,3S,4S)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

До розчину трет-бутил (1R,3S,4S)-3-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (690 мг) у метанолі (10 мл) додавали 4М розчин хлорводневої кислота/етилацетат (2,0 мл) перемішуючи при кімнатній температурі. Реакційну систему перемішували нагріваючи при 50°C протягом 30 хв., та суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням. Суміш екстрагували етилацетатом, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли

фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат), та отриману безбарвну тверду речовину кристалізували з суміші метанол/етилацетат з одержанням вказаної у заголовку сполуки (220 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

Оптична чистота становила 86%. Аналіз здійснювали з використанням високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK OD-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: метанол, швидкість потоку: 0,5 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 254 нм).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,17(1H, с), 1,27-1,38(1H, м), 1,45-1,73(4H, м), 2,45(3H, с), 2,66-2,72 (1H,

м), 3,57(1H, с), 3,73(1H, с), 7,35(1H, с), 8,01(1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺328.

MS(ESI+), виявили:328.

[0433]

Приклад 92

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4S)-4-метилпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0434]

А) Виготовлення трет-бутил (2S,4S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилату

До розчину (4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метил-L-проліну (491 мг) та триетиламіну (0,353 мл) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,292 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Після цього, до реакційної системи додавали 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (225 мг), отриманий в Прикладі 1, стадія D, та суміш перемішували при 60°C протягом 24 годин. Етилацетат (20 мл) та водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (5 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок кристалізували з етанолу (5 мл). Отриману безбарвну тверду речовину фракціонували високоефективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (850/150), швидкість потоку: 80 мл/хв., температура колонки: 30°C) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (302 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,94-1,03(3H, м), 1,22 (9H, с, основний), 1,39(9H, с, неосновний), 1,41-1,56(1H, м), 2,13-2,33(1H, м), 2,35-2,48(1H, м), 2,82-3,00(1H, м), 3,70(1H, дд, J=10,1,7,5 Гц), 4,13(1H, т, J=8,1 Гц), 7,71(2H, шс), 8,03(1H, с, неосновний), 8,05(1H, с, основний), 11,65(1H, с).

* спостерігали як суміш ротамерів 3:2.

[0435]

В) Виготовлення трет-бутил (2S,4S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 40, стадія В, вказану у заголовку сполуку (240 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2S,4S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (300 мг), 2М водного розчину гідроксиду натрію (1,73 мл) та етанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,98-1,05(3H, м), 1,08(9H, с, основний), 1,35(9H, с, неосновний), 1,45-1,66(1H, м), 2,18-2,33(1H, м), 2,34-2,46(1H, м), 2,97-3,13(1H, м), 3,57-3,71(1H, м), 4,49-4,60(1H, м), 7,61(1H, с, неосновний), 7,64(1H, с, основний), 12,73(1H, шс).

* спостерігали як суміш ротамерів 2:1.

[0436]

С) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4S)-4-метилпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (137 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2S,4S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-метилпіролідін-1-карбоксилату (238 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (354 мг), карбонату цезію (374 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (93,9 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводнева кислота/етилацетат (1 мл) та метанолу (4 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,07(3H,д,J=6,6 Гц),1,59-1,75(1H, м), 2,34-2,50(1H, м), 2,46(3H, с), 2,60-2,76(1H, м), 2,82-2,99(1H, м), 3,40-3,53(1H, м), 4,59-4,76(1H, м), 7,37(1H, с), 8,10(1H, с), 9,04(1H, шс), 10,02 (1H, шс), 12,85(1H, шс).

[0437]

5 Приклад 93

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-піридин-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0438]

А) Виготовлення 6-бром-2-піридин-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

До суміші 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, триетиламіну (0,42 мл) та тетрагідрофурану (15 мл) додавали піридин-2-карбонілхлорид гідрохлорид (214 мг) перемішуючи при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. та при 50°C протягом ночі. Триетиламін (0,42 мл) та піридин-2-карбонілхлорид гідрохлорид (214 мг) додавали до реакційної суміші. Через 2 години, водний розчин гідрокарбонату натрію додавали до реакційної суміші, та суміш екстрагували етилацетатом. Відокремлений органічний шар промивали водою та сольовим розчином (5 мл), та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Етанол (10 мл) та 2М водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували при 80°C протягом години. Реакційну суміш нейтралізували 6М розчином хлорводневої кислоти, охолоджуючи на льоду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином (10 мл), та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням неочищеного продукту (300 мг) вказаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини.

MS(ESI+):[M+H]⁺309.

25 MS(ESI+), виявили:308,310.

[0439]

В) Виготовлення 6-бром-2-піридин-2-іл-3-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 88, стадія D, неочищений продукт (302 мг) вказаної у заголовку сполуки одержували у вигляді жовтої олії з одержаного вище 6-бром-2-піридин-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (223 мг), тетрагідрофурану (10 мл), гідриду натрію (60% в олії, 70 мг), та [2-(хлорметокси)етил](триметил)силану (0,31 мл).

MS(ESI+):[M+H]⁺439.

MS(ESI+), виявили:438,410.

35 [0440]

С) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-піридин-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-оні

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, трет-бутил 3-метил-4-(4-оксо-2-піридин-2-іл-3-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат одержували у вигляді блідо-оранжевої олії з одержаного вище 6-бром-2-піридин-2-іл-3-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (302 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (425 мг), карбонату цезію (1,35 г), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (25,2 мг), 1,2-диметоксиетану (6 мл) та води (2 мл). До трет-бутил 3-метил-4-(4-оксо-2-піридин-2-іл-3-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат отриманого вище додавали 1М тетрабутиламоній фторид/тетрагідрофуран solution (3,0 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом години. Воду додавали до реакційної суміші, та суміш екстрагували сумішшю етилацетат/тетрагідрофуран (3:1). Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Трифтороцтову кислоту (3 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, водний розчин гідрокарбонату натрію додавали до залишку, та суміш екстрагували сумішшю етилацетат/тетрагідрофуран (3:1). Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (18,6 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

60 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,41-2,47(3H, м), 7,54(1H, с), 7,66(1H,ddd,J=7,6,4,7,1,1 Гц), 7,95(0,67H, шс), 8,08(1H,td,J=7,7,1,5 Гц), 8,29-8,35(0,33H, м), 8,40(1H,д,J=7,9 Гц), 8,77(1H,д,J=4,2 Гц), 11,94(1H, шс), 13,05(1H, шс).

[0441]

Приклад 94

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-феніл-1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

5 [0442]

А) Виготовлення 2-хлор-3-фенілпропаноїл хлориду

До суміші 2-гідрокси-3-фенілпропанової кислоти (1,0 г) та толуолу (10 мл) додавали тіоніл хлорид (1,3 мл) маленькими порціями. Реакційну систему перемішували нагріваючи при 40°C протягом 2 годин, та додавали N,N-диметилформамід (0,093 мл). Реакційну систему перемішували нагріваючи при 40°C протягом 20 годин, та концентрували при пониженому тиску, та додавали толуол (20 мл). Суміш концентрували при пониженому тиску, та додавали толуол (20 мл). Суміш концентрували знову при пониженому тиску з одержанням неочищеного продукту (1,2 г) вказаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої рідини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,19-3,31(1H, м), 3,39-3,57(1H, м), 4,65-4,80(1H, м), 7,04-7,46(5H, м).

15 [0443]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-феніл-1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

До суміші 3-аміно-5-бромтієфен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, триетиламіну (0,21 мл) та тетрагідрофурану (5,0 мл) додавали 2-хлор-3-фенілпропаноїл хлорид (305 мг), перемішуючи при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв., та додавали піролідін (0,42 мл). Реакційну суміш перемішували нагріваючи при 70°C протягом 2 годин, додавали натрію йодид (2,0 мг), та реакційну суміш перемішували нагріваючи при 70°C протягом 18 годин. Суміш екстрагували етилацетатом, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням блідо-жовтої твердої речовини (285 мг). Одержану блідо-жовту тверду речовину (285 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (435 мг), карбонату натрію (126 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2,0 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (57 мг), та атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном. Реакційну систему перемішували при 100°C протягом 30 хв., екстрагували етилацетатом та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та екстракт концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням двох видів блідо-жовтих твердих речовин. Елюювану раніше тверду речовину очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням неочищеного продукту (5,0 мг) трет-бутил 3-метил-4-{4-оксо-2-[(E)-2-фенілетеніл]-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-1H-піразол-1-карбоксилату у виді жовтої твердої речовини. Елюювану раніше тверду речовину очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат), та отриману блідно-жовту тверду речовину кристалізували з суміші метанол/етилацетат з одержанням вказаної у заголовку сполуки (18 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,54-1,72 (4H, м), 2,24-2,49(7H, м), 2,85-3,03(1H, м), 3,33-3,40(1H, м), 3,91-4,00(1H, м), 7,14-7,30(5H, м), 7,32 (1H, с), 7,77-8,38(1H, м), 12,21(1H, шс), 12,96(1H, шс).

45 [0444]

Приклад 95

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(E)-2-фенілетеніл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он моногідрохлориду

[0445]

50 До розчину неочищеного продукту (5,0 мг) трет-бутил 3-метил-4-{4-оксо-2-[(E)-2-фенілетеніл]-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-1H-піразол-1-карбоксилату отриманого в Прикладі 94, стадія В, у метанолі (1,0 мл) додавали 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (0,50 мл). Реакційну систему перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., та суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з суміші метанол/етилацетат з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1,7 мг) у виді жовтої твердої речовини.

55 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,47(3H, с), 7,04(1H, д, J=16,1 Гц), 7,41(1H, с), 7,42-7,51(3H, м), 7,63-7,70(2H, м), 7,93(1H, д, J=16,1 Гц), 8,06(1H, с).

[0446]

Приклад 96

Виготовлення 2-(1H-імідазол-1-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0447]

5 А) Виготовлення 6-бром-2-(1H-імідазол-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (88 мг) одержували у виді жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 1H-імідазолу (131 мг), карбонату калію (178 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

10 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 5,19(2H, с), 6,91(1H, шс), 7,21(1H, шс), 7,59(1H, с), 7,71(1H, шс), 12,92(1H, шс).

[0448]

В) Виготовлення 2-(1H-імідазол-1-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

15 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (1,8 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 6-бром-2-(1H-імідазол-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (88 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (174 мг), карбонату натрію (51 мг), 1,2-диметоксиетану (2,0 мл) та води (1,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (23 мг).

20 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,37-2,47(3H, м), 5,19(2H, с), 6,92(1H, с), 7,23(1H, с), 7,36(1H, с), 7,73(1H, с), 7,88(0,6H, шс), 8,25(0,4H, шс), 12,68(1H, шс), 12,88-13,04(1H, м).

[0449]

Приклад 97

25 Виготовлення 2-[(2,2-диметилпіролідін-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0450]

А) Виготовлення 6-бром-2-[(2,2-диметилпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

30 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (109 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 2,2-диметилпіролідін моногідрохлориду (261 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,02(6H, с), 1,56-1,76(4H, м), 2,65-2,72(2H, м), 3,52(2H, с), 7,60(1H, с), 11,91(1H, шс).

35 [0451]

В) Виготовлення 2-[(2,2-диметилпіролідін-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

40 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (22 мг) одержували у вигляді коричневих кристалів з 6-бром-2-[(2,2-диметилпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (109 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (196 мг), карбонату натрію (57 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (26 мг).

45 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,03(6H, с), 1,65(4H, с), 2,45(3H, с), 2,71(2H, шс), 3,53(2H, с), 7,37(1H, с), 8,02(1H, шс), 11,52-13,00(2H, м).

[0452]

Приклад 98

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-пропілпіролідін-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

50 [0453]

А) Виготовлення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-пропілпіролідін-1-карбоксилату

55 Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, вказану у заголовку сполуку (33 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-пропілпроліну (503 мг) та триетиламіну (0,454 мл) та тетрагідрофурану (10 мл) та 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,211 мл) та 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (360 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та 2M водного розчину гідроксиду натрію (4 мл) та етанолу (10 мл).

MS(ESI+):[M+H]⁺ 442.

MS(ESI+), виявили:442.

[0454]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(2-пропілпіролідин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (13 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-пропілпіролідин-1-карбоксилату (33 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (46 мг) та карбонату цезію (146 мг) та 1,2-диметоксиетан (3 мл) та води (0,2 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (3 мг).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,77-0,89(3Н, м), 0,90-1,02 (1Н, м), 1,23-1,38(1Н, м), 1,74-1,89(1Н, м), 1,93-2,43(5Н, м), 2,46(3Н, с), 3,25-3,44(2Н, м), 7,34(1Н, с), 8,09(1Н, шс), 9,32 (1Н, шс), 9,55(1Н, шс), 12,83(1Н, шс).

[0455]

Приклад 99

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(8aR)-октагідропіроло[1,2-a]піразин-3-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0456]

А) Виготовлення N-бензил-5-оксо-D-пролінамиду

5-Оксо-D-пролін (5,0 г), бензиламін (4,65 мл), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (8,5 г) та 1-гідроксибензотріазол (6,3 г) перемішували в ацетонітрилі (100 мл) охолоджуючи на льоду, та суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Суміш розводили етилацетатом (200 мл), та послідовно промивали 1М хлорводневою кислотою (50 мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл) та сольовим розчином (50 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, та концентрували при пониженому тиску. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням, промивали діетиловим етером, та висушували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (4,02 г) у вигляді білого порошку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,82-1,96(1Н, м), 2,02-2,36(3Н, м), 3,99-4,09(1Н, м), 4,29(2Н, д, J=5,9 Гц), 7,18-7,38(5Н, м), 7,85(1Н, с), 8,50(1Н, т, J=5,9 Гц).

[0457]

В) Виготовлення 1-феніл-N-[(2R)-піролідин-2-ілметил]метанаміну

До суспензії алюмогідриду літію (5,40 г) в тетрагідрофурані (150 мл) краплями додавали суспензію (350 мл) N-бензил-5-оксо-D-пролінамиду (11,0 г) в тетрагідрофурані, охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували нагріваючи при 60°C протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, додавали воду (10,8 мл), 1М водний розчин гідроксиду натрію (5,4 мл) та воду (5,4 мл), та відфільтровували отриманий нерозчинний матеріал. Фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (8,95 г) у вигляді блідо-жовтої олії. Цю сполуку використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,18-1,33(1Н, м), 1,48-1,81(3Н, м), 2,09(2Н, м), 2,30-2,44(2Н, м), 2,63-2,80(2Н, м), 3,00-3,12 (1Н, м), 3,68(2Н, с), 7,13-7,37(5Н, м).

[0458]

С) Виготовлення метил (3S,8aR)-2-бензилоктагідропіроло[1,2-a]піразин-3-карбоксилату

До суспензії 1-феніл-N-[(2R)-піролідин-2-ілметил]метанаміну (13,6 г) у толуолі (120 мл) додавали триетиламін (22,9 мл) та метил 2,3-дибромпропаноат (13,4 г), охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували нагріваючи при 90°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та розводили діетиловим етером (200 мл) та сольовим розчином (200 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, та нерозчинний матеріал відфільтровували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, та очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан=10/80→50/50) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (6,86 г) у вигляді блідо-жовтої олії.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,14-1,28(1Н, м), 1,53-1,77(3Н, м), 1,83-2,00(2Н, м), 2,31(1Н, дд, J=10,7,3,9 Гц), 2,61-2,95(3Н, м), 3,29(1Н, дд, J=10,7,2,0 Гц), 3,53(1Н, дд, J=3,7,1,8 Гц), 3,62 (3Н, с), 3,89(2Н, с), 7,17-7,37(5Н, м).

[0459]

Д) Виготовлення 2-трет-бутил 3-метил (3S,8aR)-гексагідропіроло[1,2-a]піразин-2,3(1Н)-дикарбоксилату

До розчину метил (3S,8aR)-2-бензилоктагідропіроло[1,2-a]піразин-3-карбоксилату (6,80 г) у 5-10% суміші хлористий водень-метанол, додавали 10% паладій на вуглєці (680 мг, 50% вологий), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин в атмосфері водню (1 атм). Нерозчинний матеріал відфільтровували через шар целіту, та фільтрат

концентрували з одержанням блідо-жовтої олії. Одержаний метил (3S,8aR)-октагідропіроло[1,2-а]піразин-3-карбоксилат дигідрохлорид розчиняли у насиченому водному розчині гідрокарбонату натрію (25 мл) та тетрагідрофурані (50 мл), ди-трет-бутил дикарбонат (5,68 г) додавали, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Суміш розводили етилацетатом (300 мл), та промивали водою (100 мл) та сольовим розчином (100 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан=10/90→20/80) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (6,50 г) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,18-1,39(1H, м), 1,42-1,51(9H, м), 1,61-1,94(4H, м), 1,97-2,12 (1H, м), 1,99-2,11(1H, м), 2,22-2,33(1H, м), 2,69-2,91(1H, м), 2,99-3,09(1H, м), 3,48-3,58(1H, м), 3,72-3,78(2H, м), 3,93-4,13(1H, м), 4,56-4,82 (1H, м).

[0460]

Е) Виготовлення трет-бутил (8aR)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2 (1H)-карбоксилату

До суміші (8aR)-2-(трет-бутоксикарбоніл)октагідропіроло[1,2-а]піразин-3-карбонової кислоти (270 мг), триетиламіну (0,18 мл) та тетрагідрофурану (10 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,13 мл), перемішуючи при кімнатній температурі. Через 2 години додавали 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (221 мг), отриманий в Прикладі 1, стадія D, та суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у етанолі (10 мл), 2M водний розчин гідроксиду натрію (2 мл) додавали, та суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували сумішшю етилацетат/тетрагідрофуран, та екстракт висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (65 мг) у виді жовтої твердої речовини.

MS(ESI+):[M+H]⁺455.

MS(ESI+), виявили:455.

[0461]

Ф) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(8aR)-октагідропіроло[1,2-а]піразин-3-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (36 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (8aR)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2 (1H)-карбоксилату (65 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (88 мг) та карбонату цезію (279 мг) та 1,2-диметоксиетану (10 мл) та води (1 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (5 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,55-4,06(14H, м), 4,57-4,85(1H, м), 7,40(1H, с), 8,11(1H, с), 12,01(1H, шс).

[0462]

Приклад 100

Виготовлення трет-бутил (2S)-2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату

[0463]

До суспензії 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду (1,05 г), отриманого в Прикладі 83, стадія С, в тетрагідрофурані (35 мл) додавали триетиламін (1,87 мл) та ди-трет-бутил дикарбонат (0,932 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом 1,5 години. До суміші додавали етилацетат (50 мл) та водний розчин хлориду амоній (30 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (560 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,15-1,60(12H, м), 1,60-1,89(2H, м), 1,99-2,16(1H, м), 2,37-2,48(3H, м), 3,41-3,59(1H, м), 3,80-3,91(1H, м), 5,01(1H, шс), 7,37(1H, с), 7,84-8,37(1H, м), 12,36(1H, шс), 12,97(1H, шс).

[0464]

5 Приклад 101

Виготовлення 2-[(2R)-азепан-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0465]

А) Оптичне розрізнення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)азепан-1-карбоксилату

10 Трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)азепан-1-карбоксилат (772 мг), отриманий в Прикладі 79, стадія А, фракціонували високоефективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (500/500), швидкість потоку: 60 мл/хв., температура колонки: 30°C). Трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)азепан-1-карбоксилат (325 мг, >99,9%єє, час затримки 11,2 хв.) та трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)азепан-1-карбоксилат (326 мг, >99,9%єє, час затримки 13,7 хв.) одержували в умовах вищенаведеної високоефективної рідинної хроматографії. Аналіз здійснювали з використанням високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (500/500), швидкість потоку: 0,5

20 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм). Абсолютну просторову конфігурацію після оптичного розрізнення визначали рентгеноструктурним аналізом фракції з часом затримки 13,7 хв.

[0466]

25 В) Виготовлення 2-[(2R)-азепан-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 76, стадія В, вказану у заголовку сполуку (68,8 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)азепан-1-карбоксилату (325 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (468 мг), карбонату цезію (495 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (31,0 мг), 1,2-диметоксиетану (8 мл), води (0,8 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,42-1,89(7H, м), 2,07-2,21(1H, м), 2,45(3H, с), 2,74-2,96(2H, м), 3,82 (1H, дд, J=9,5,4,4 Гц), 7,34(1H, с), 8,01(1H, шс).

35 [0467]

Приклад 102

Виготовлення 2-[(2S)-азепан-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0468]

40 Таким же чином як і в Прикладі 76, стадія В, вказану у заголовку сполуку (92,7 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)азепан-1-карбоксилату (310 мг), отриманого в Прикладі 101, стадія А, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (446 мг), карбонату цезію (472 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (29,6 мг), 1,2-диметоксиетану (8 мл), води (0,8 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,40-1,89(7H, м), 2,05-2,21(1H, м), 2,45(3H, с), 2,74-2,97(2H, м), 3,76-3,86(1H, м), 7,34(1H, с), 8,01(1H, шс).

[0469]

50 Приклад 103

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-2-метилпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0470]

55 А) Виготовлення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідин-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, неочищений продукт (244 мг) вказаної у заголовку сполуки одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метил-L-проліну (1,2 г) та триетиламіну (1,21 мл) та тетрагідрофурану (20 мл) та 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,566 мл) та 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду

(964 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та 2М водного розчину гідроксиду натрію (10,9 мл) та етанолу (20 мл).

MS(ESI+):[M+H]⁺414.

MS(ESI+), виявили:414.

5 Оптична чистота (19,5 хв., >99,9%ee): Аналіз здійснювали з використанням високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (900/100), швидкість потоку: 1,0 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

[0471]

10 В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-2-метилпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (54 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (239 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (356 мг) та карбонату цезію (1,13 г) та 1,2-диметоксиетану (6 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (21 мг).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,74(3Н, с), 1,83-2,40(4Н, м), 2,46(3Н, шс), 3,27-3,44(2Н, м), 7,37(1Н, с), 8,10(1Н, шс), 9,18(1Н, шс), 9,62 (1Н, шс), 12,81(1Н, шс).

[0472]

Приклад 104

Виготовлення 2-(3-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-ілметил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0473]

25 А) Виготовлення 2-(3-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-ілметил)-6-бромтієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуку (90 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 3-азабіцикло[3,1,0]гексан моногідрохлориду (231 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл).

30 ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,24-0,38(1Н, м), 0,66-0,75(1Н, м), 1,31-1,41(2Н, м), 2,43-2,48(2Н, м), 2,90(2Н, д, J=8,5 Гц), 3,55(2Н, с), 7,60(1Н, с), 12,27(1Н, шс).

[0474]

В) Виготовлення 2-(3-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-ілметил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

35 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (16 мг) одержували у вигляді коричневих кристалів з 2-(3-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-ілметил)-6-бромтієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (90 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (170 мг), карбонату натрію (50 мг), 1,2-диметоксиетану (2,0 мл) та води (1,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (23 мг).

40 ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,26-0,41(1Н, м), 0,65-0,78(1Н, м), 1,31-1,46(2Н, м), 2,38-2,49(5Н, м), 2,92 (2Н, д, J=8,5 Гц), 3,56(2Н, с), 7,37(1Н, с), 7,80-8,42 (1Н, м), 12,01(1Н, шс), 12,99(1Н, шс).

[0475]

Приклад 105

45 Виготовлення 2-([(4-метоксибензил)(1-метилетил)аміно]метил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0476]

50 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, 6-бром-2-([(4-метоксибензил)(1-метилетил)аміно]метил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он (120 мг) одержували у виді жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, N-(4-метоксибензил)пропан-2-амін моногідрохлориду (416 мг), карбонату калію (445 мг), натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл). Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (86 мг) одержували у виді жовтої твердої речовини з одержаного 6-бром-2-([(4-метоксибензил)(1-метилетил)аміно]метил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (120 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (175 мг), карбонату натрію (51 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (23 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,05(6H, д, J=6,6 Гц), 2,44(3H, шс), 2,91-3,03(1H, м), 3,55-3,64(4H, м), 3,66(3H, с), 6,79(2H, д, J=8,6 Гц), 7,27(2H, д, J=8,6 Гц), 7,32 (1H, с), 7,73-8,42 (1H, м), 11,42 (1H, шс), 12,96(1H, шс).

[0477]

5 Приклад 106

Виготовлення трет-бутил (3S)-3-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилату

[0478]

10 А) Виготовлення трет-бутил (3S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилату

До розчину (3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.2.2]октан-3-карбонової кислоти (0,511 г) та триетиламіну (0,348 мл) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали ізобутил хлорформіат (0,26 мл), перемішуючи та охолоджуючи на льоду. Після змішування при кімнатній температурі протягом 30 хв., додавали розчин 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (0,221 г), отриманого в
15 Прикладі 1, стадія D, в тетрагідрофурані (1 мл). Реакційну систему перемішували нагріваючи при 60°C протягом 4 діб. Воду виливали у реакційну систему, та суміш екстрагували етилацетатом, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. 2М водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) та 1,2-диметоксиетан (6,0 мл) додавали до залишку, та суміш
20 перемішували нагріваючи у мікрохвильовій пічці при 150°C протягом години. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та суміш екстрагували етилацетатом, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (193 мг) у
25 вигляді безбарвної твердої речовини. Оптична чистота становила 70%_{ee}. Аналіз здійснювали з використанням високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (800/200), швидкість потоку: 1,0 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

30 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,07-1,83(16H, м), 2,03-2,23(2H, м), 3,95-4,08(1H, м), 4,51-4,56(1H, м), 7,63(1H, с), 12,50-12,77(1H, м).

[0479]

В) Виготовлення трет-бутил (3S)-3-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилату

35 Трет-бутил (3S)-3-(6-Бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (190 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (266 мг), карбонат натрію (78 мг), 1,2-диметоксиетан (3,0 мл) та воду (1,5 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (35 мг), та атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном. Реакційну систему
40 перемішували при 100°C протягом 3 годин, та суміш екстрагували етилацетатом та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та екстракт концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та отриману блідно-жовту тверду речовину кристалізували з суміші метанол/етилацетат з одержанням вказаної у заголовку сполуки (146 мг) у виді блідно-жовтої
45 твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,08-1,85(16H, м), 2,06-2,22 (2H, м), 2,39-2,48(3H, м), 3,97-4,09(1H, м), 4,52-4,56(1H, м), 7,39(0,4H, с), 7,42 (0,6H, с), 7,92 (0,6H, шс), 8,27(0,4H, шс), 12,24-12,46(1H, м), 12,96(1H, шс).

[0480]

50 Приклад 107

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S*,5R*)-5-фенілпіперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он моногідрохлориду

[0481]

Таким же чином як і в Прикладі 86, стадія А, трет-бутил (2S*,5R*)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фенілпіперидин-1-карбоксилат одержували у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (323 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 1-(трет-бутоксикарбоніл)-5-фенілпіперидин-2-карбонової кислоти (511 мг, виробництва ChemImprex, співвідношення діастереомерів невідоме), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,418 мл), триетиламіну (0,506 мл) та тетрагідрофурану (8 мл), 2М водного
60 розчину гідроксиду натрію (2 мл) та етанолу (5 мл). Таким же чином як і в Прикладі 76, стадія В,

вказану у заголовку сполуку (119 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2S,5R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фенілпіперидин-1-карбоксилату, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (321 мг), карбонату цезію (339 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (21,2 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,66-1,89(2H, м), 2,15-2,32 (1H, м), 2,47(3H, с), 2,99-3,13(1H, м), 3,34-3,44(2H, м), 3,85-4,01(1H, м), 4,72 (1H, шс), 7,23-7,31(3H, м), 7,31-7,40(2H, м), 7,49(1H, с), 8,11(1H, шс), 9,29-9,43(1H, м), 9,78-9,93(1H, м), 12,67(1H, шс).

[0482]

Приклад 108

Виготовлення 2-[(3S)-2-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0483]

До розчину трет-бутил (3S)-3-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилату (143 мг), отриманого в Прикладі 106, стадія В, у метанолі (3,0 мл) додавали 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (1,0 мл) перемішуючи при кімнатній температурі. Реакційну систему перемішували нагріваючи при 50°C протягом години, та осад збирали фільтруванням, та промивали етилацетатом з одержанням вказаної у заголовку сполуки (128 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,31-2,16(8H, м), 2,31-2,38(1H, м), 2,47(3H, с), 3,51-3,64(1H, м), 4,39-4,58(1H, м), 7,38(1H, с), 8,12 (1H, с), 8,19-8,40(1H, м), 10,08-10,32 (1H, м), 12,87(1H, шс).

[0484]

Приклад 109

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2R)-2-метилпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0485]

А) Виготовлення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, вказану у заголовку сполуку (199 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої олії з 1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метил-L-проліну (1,5 г) та триетиламіну (3,0 мл) та тетрагідрофурану (20 мл) та 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,707 мл) та 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (1,21 г), отриманого в Прикладі 1, стадія D та 2М водного розчину гідроксиду натрію (13,6 мл) та етанолу (20 мл).

MS(ESI⁺):[M+H]⁺ 414.

MS(ESI⁺), виявили: 414.

[0486]

В) Оптичне розрізнення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату

Трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат (180 мг) фракціонували високоефективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (900/100), швидкість потоку: 80 мл/хв., температура колонки: 30°C).

При вищенаведених умовах високоефективної рідинної хроматографії, розчин фракції, що містила оптично активну форму з меншим часом затримки, концентрували з одержанням трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (88 мг, 9,25 хв., >99,9% ee).

Окрім цього, розчин фракції, що містила оптично активну форму з більшим часом затримки концентрували з одержанням трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (85 мг, 19,3 хв., >99,9% ee). Аналіз здійснювали з використанням високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (900/100), швидкість потоку: 1,0 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм). Абсолютну конфігурацію визначали шляхом порівняння з трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідін-1-карбоксилатом, отриманим в Прикладі 103, стадія А.

[0487]

С) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2R)-2-метилпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія В, вказану у заголовку сполуку (56 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-метилпіролідин-1-карбоксилату (88 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (131 мг) та карбонату цезію (415 мг) та 1,2-диметоксиетану (2 мл) та води (0,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (7,8 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,75(3H, с), 1,81-2,40(4H, м), 2,46(3H, с), 3,30-3,43(2H, м), 7,37(1H, с), 8,10(1H, шс), 9,23(1H, шс), 9,77(1H, шс), 12,81(1H, шс).

[0488]

Приклад 110

Виготовлення 2-[(1S*,2S*,5R*)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0489]

А) Виготовлення трет-бутил (1S*,2S*,5R*)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 78, стадія А, вказану у заголовку сполуку (400 мг) одержували у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (338 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (1S*,2S*,5R*)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-2-карбонової кислоти (695 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,398 мл), триетиламіну (0,424 мл) та тетрагідрофурану (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,46-0,60(1H, м), 0,60-0,72 (1H, м), 1,11-1,48(9H, м), 1,63-1,73(1H, м), 1,86-1,97(1H, м), 3,40-3,47(1H, м), 3,48-3,57(1H, м), 4,27(1H, д, J=4,9 Гц), 7,69(2H, шс), 8,05(1H, с), 11,51(1H, шс).

[0490]

В) Виготовлення 2-[(1S*,2S*,5R*)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

До розчину отриманого вище трет-бутил (1S*,2S*,5R*)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату (400 мг) у етанолі (4 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (4,62 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 54 годин. Реакційну суміш нейтралізували 6М розчином хлорводневої кислоти (1,5 мл) охолоджуючи на льоду, та додавали етилацетат (30 мл). Відокремлений органічний шар промивали сольовим розчином (5 мл), та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил (1S,2S,5R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату у виді блідно-жовтої твердої речовини. Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (130 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (1S*,2S*,5R*)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (572 мг), карбонату цезію (605 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (38,0 мг), 1,2-диметоксиетану (7 мл), води (0,7 мл), 4М розчину хлорводнева кислота/етилацетат (1 мл) та метанолу (4 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,56-0,73(2H, м), 1,82-1,93(1H, м), 2,25-2,36(1H, м), 2,46(3H, с), 3,38-3,54(2H, м), 4,91(1H, шс), 7,33(1H, с), 8,11(1H, с), 8,73(1H, шс), 10,50(1H, шс), 13,06(1H, шс).

[0491]

Приклад 111

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(4R)-1,3-тіазолідин-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0492]

А) Виготовлення трет-бутил (4R)-4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-1,3-тіазолідин-3-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (774 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (500 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (4R)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-1,3-тіазолідин-4-карбонової кислоти (1,16 г), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,647 мл), триетиламіну (0,694 мл) та тетрагідрофурану (10 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (5,65 мл) та етанолу (10 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,17(9H, ш с, основний), 1,41(9H, шс, неосновний), 3,18(1H, шс), 3,51(1H, шс), 4,60(2H, к, J=8,7 Гц), 4,90(1H, ш с, основний), 5,05(1H, шс, неосновний), 7,61(1H, шс), 12,77(1H, шс).

* спостерігали як суміш ротамерів 3:2.

[0493]

В) 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(4R)-1,3-тіазолідин-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он

Таким же чином як і в Прикладі 76, стадія В, вказану у заголовку сполуку (94 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил (4R)-4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-1,3-тіазолідин-3-карбоксилату (250 мг) одержаного вище, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (369 мг), карбонату цезію (389 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (24,4 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (3 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,47(3H, шс), 3,03(1H, дд, J=10,0,7,0 Гц), 3,21(1H, дд, J=10,0,6,6 Гц), 3,58(1H, шс), 4,11(1H, д, J=8,7 Гц), 4,19-4,33(2H, м), 7,37(1H, с), 7,90(1H, ш с, основний), 8,26(1H, шс, неосновний), 12,28(1H, шс), 13,01(1H, шс).

* Спостерігали як суміш ротамерів 3:2.

[0494]

Приклад 112

Виготовлення 2-[(1S,2R,5R)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0495]

А) Виготовлення трет-бутил (1R⁺,2S⁺,5S⁺)-2-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, трет-бутил (1R⁺,2S⁺,5S⁺)-2-[6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат одержували у вигляді біло-жовтої аморфної твердої речовини з трет-бутил (1R⁺,2S⁺,5S⁺)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату (293 мг), отриманого в Прикладі 87, стадія А, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (437 мг), карбонату цезію (463 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (29,0 мг), 1,2-диметоксиетану (7 мл) та води (0,7 мл). До розчину отриманого вище трет-бутил (1R⁺,2S⁺,5S⁺)-2-[6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату в тетрагідрофурані (5 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Етилацетат (20 мл) та 1М розчин хлорводневої кислоти (2 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений органічний шар промивали сольовим розчином (5 мл), та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (156 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,50-0,63(1H, м), 0,79-0,96(1H, м), 1,07(9H, с, основний), 1,36(9H, с, неосновний), 1,63-1,76(1H, м), 1,89-2,02(1H, м), 2,45(3H, с), 3,47-3,63(2H, м), 4,77(1H, д, J=5,1 Гц), 7,38(1H, шс, неосновний), 7,42(1H, с, основний), 7,77-8,43(1H, м), 12,36(1H, шс), 12,96(1H, шс).

* Спостерігали як суміш ротамерів 5:2.

[0496]

В) Оптичне розрізнення трет-бутил (1R⁺,2S⁺,5S⁺)-2-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату

Трет-бутил (1R⁺,2S⁺,5S⁺)-2-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (205 мг) фракціонували високоефективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (900/100), швидкість потоку: 80 мл/хв., температура колонки: 30°C). Трет-бутил (1S,2R,5R)-2-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (80 мг, >99,9%ее, час затримки 20,2 хв.) та трет-бутил (1R,2S,5S)-2-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (77 мг, 99,8%ее, час затримки 30,2 хв.) одержували в умовах вищенаведеної високоефективної рідинної хроматографії. Аналіз здійснювали з використанням високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-3 (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (850/150), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм). Абсолютну просторову конфігурацію після оптичного розрізнення визначали рентгеноструктурним аналізом фракції з часом затримки 20,2 хв.

[0497]

С) Виготовлення 2-[(1S,2R,5R)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

До розчину отриманого вище трет-бутил (1S,2R,5R)-2-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату (75,0 мг) у метанолі (5 мл) додавали 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Етилацетат (4 мл) додавали, та осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (53,9 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,55-0,74(2Н, м), 1,82-1,94(1Н, м), 2,25-2,36(1Н, м), 2,46(3Н, с), 3,37-3,56(2Н, м), 4,91(1Н, шс), 7,33(1Н, с), 8,10(1Н, с), 8,73(1Н, шс), 10,43(1Н, шс), 13,04(1Н, шс).

[0498]

Приклад 113

Виготовлення 2-[(1R,2S,5S)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0499]

Таким же чином як і в Прикладі 110, стадія С, вказану у заголовку сполуку (56,9 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил (1R,2S,5S)-2-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату (75,0 мг), отриманого в Прикладі 112, стадія В, 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (5 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,57-0,73(2Н, м), 1,82-1,93(1Н, м), 2,25-2,36(1Н, м), 2,46(3Н, с), 3,36-3,56(2Н, м), 4,91(1Н, шс), 7,32 (1Н, с), 8,10(1Н, с), 8,73(1Н, шс), 10,40(1Н, шс), 13,04(1Н, шс).

[0500]

Приклад 114

Виготовлення 2-[(2,5-диметилпіролідин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В та стадія С, вказану у заголовку сполуку (45 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, 2,5-диметилпіролідину (0,170 мл) та карбонату калію (178 мг) та натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (252 мг) та карбонату натрію (130 мг) та 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (33 мг).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,96-1,06(6Н, м), 1,28-1,43(2Н, м), 1,75-1,91(2Н, м), 2,45(3Н, с), 2,72-2,85(2Н, м), 3,67(2Н, с), 7,37(1Н, с), 7,84-8,19(1Н, м), 11,48-12,21(1Н, м), 12,58-13,18(1Н, м).

[0501]

Приклад 115

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0502]

А) Виготовлення трет-бутил 3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3,4-дигідроізохінолін-2 (1Н)-карбоксилат

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (182 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (265 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти (699 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,327 мл), триетиламіну (0,416 мл) та тетрагідрофурану (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (3,00 мл) та етанолу (5 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,07-1,53(9Н, м), 2,97-3,28(2Н, м), 4,43-5,18(3Н, м), 7,06-7,32 (4Н, м), 7,43-7,66(1Н, м), 12,77(1Н, шс).

[0503]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (65 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил 3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3,4-дигідроізохінолін-2 (1Н)-карбоксилату (150 мг) одержаного вище, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (200 мг), карбонату цезію (211 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)

дихлорид-дихлорметан (1:1)(13,3 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (4 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,48(3H, c), 3,20(1H, dd, J=16,8,11,9 Гц), 3,48-3,62 (1H, м), 4,35-4,52 (2H, м), 4,62-4,78(1H, м), 5,95-7,55(7H, м), 8,14(1H, c), 9,92-10,17(1H, м), 10,40(1H, шс), 13,02 (1H, шс).

[0504]

Приклад 116

Виготовлення 2-(7-азабіцикло[2.2.1]гепт-1-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он моногідрохлориду

[0505]

А) Виготовлення метил 2-[(фенілкарбоніл)аміно]проп-2-еноат

До дихлорметану (400 мл) додавали метил серинат гідрохлорид (45,0 г) та триетиламін (132 мл), та краплями додавали бензоїл хлорид (77,0 мл). Після змішування при кімнатній температурі протягом ночі, реакційну систему промивали двічі насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у дихлорметані (300 мл), та додавали 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропрімідо[1,2-а]азепін (52,0 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, та реакційну систему промивали двічі водою та насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням неочищеного продукту (67,0 г) вказаної у заголовку сполуки у вигляді коричневої олії.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ 3,88(3H, c), 5,99(1H, c), 6,79(1H, c), 7,45-7,56(3H, м), 7,83(2H, д, J=7,2 Гц), 8,53(1H, c).

[0506]

В) Виготовлення метил 4-оксо-1-[(фенілкарбоніл)аміно]циклогексанкарбоксилату

До розчину неочищеного продукту (67,0 г) метил 2-[(фенілкарбоніл)аміно]проп-2-еноату, отриманого вище, у дихлорметані (300 мл) додавали йодид цинку (104 г). До суміші додавали триметил[(1-метиліденпроп-2-ен-1-іл)оху]силан (173 мл), та суміш кипятили зі зворотнім холодильником протягом 24 годин. Реакційну систему охолоджували до кімнатної температури, промивали водою, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням. До фільтрату додавали суміш (1:4,40 мл) 1М хлорводневої кислоти та тетрагідрофурану, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (56,0 г).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ 2,49-2,57(8H, м), 3,79(3H, c), 6,43(1H, c), 7,44-7,48(2H, м), 7,53-7,57(1H, м), 7,78-7,80(2H, м).

[0507]

С) Виготовлення N-(3-оксо-2-оксабіцикло[2.2.2]окт-4-іл)бензаміду

Розчин отриманого вище метил 4-оксо-1-[(фенілкарбоніл)аміно]циклогексанкарбоксилату (56,0 г) в тетрагідрофурані (300 мл) охолоджували до -78°C, краплями додавали 1М розчин літію три(втор-бутил)боргідрід/тетрагідрофурану, та суміш перемішували при тій самій температурі протягом 15 годин та нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію гасили водним розчином хлориду амонію, та більшу частину тетрагідрофурану випаровували при пониженому тиску. Органічний продукт екстрагували з залишку з етилацетатом, та екстракт промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (26,0 г).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ 1,72-1,81(2H, м), 1,93-2,00(2H, м), 2,14-2,20(2H, м), 3,25-3,33(2H, м), 4,80(1H, т, J=4,0Гц), 7,43-7,54(4H, м), 7,80-7,82 (2H, м).

[0508]

Д) Виготовлення метил транс-4-гідрокси-1-[(фенілкарбоніл)аміно]циклогексанкарбоксилату

До розчину отриманого вище N-(3-оксо-2-оксабіцикло[2.2.2]окт-4-іл)бензаміду (26,0 г) у метанолі (200 мл) додавали 4-метилбензолсульфонову кислоту (1,90 г), та суміш кипятили зі зворотнім холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки (27,0 г). Отриману сполуку використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ 1,73-1,85(4H, м), 1,94-2,00(2H, м), 2,39-2,47(2H, м), 3,76(3H, c), 3,98(1H, д, J=2,8 Гц), 6,30(1H, c), 7,42-7,54(4H, м), 7,72-7,80(2H, м).

[0509]

Е) Виготовлення метил 7-(фенілкарбоніл)-7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилату

До розчину отриманого вище метил транс-4-гідрокси-1-[(фенілкарбоніл)аміно]циклогексанкарбоксилату (27,0 г) у дихлорметані (200 мл) додавали N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-амін (33,8 мл). Краплями додавали метансульфоніл хлорид (15,2 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну систему послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в тетрагідрофурані (300 мл), та охолоджували до -78°C. Краплями додавали 1М розчин 2-метилпропан-2-олат/тетрагідрофурану (150 мл), та суміш перемішували при тій самій температурі протягом години, та реакційну систему нагрівали до кімнатної температури. Після змішування протягом ночі, суміш підкислювали 1М хлорводневою кислотою, та органічний продукт екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (4,0 г) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,53-1,62 (2H, м), 1,78-1,85(2H, м), 1,89-1,96(2H, м), 2,32-2,39(2H, м), 3,81(3H, с), 4,27(1H, т, J=4,8 Гц), 7,38-7,50(3H, м), 7,02-7,23(2H, м).

[0510]

F) Виготовлення 7-[(бензилокси)карбоніл]-7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти

Суміш отриманого вище метил 7-(фенілкарбоніл)-7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилату (8,0 г) та концентрованої хлорводневої кислоти (100 мл) кипятили зі зворотнім холодильником протягом 24 годин, та концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду (50 мл), та суміш промивали двічі етилацетатом. До одержаного водного шару, підлугованого карбонатом натрію, додавали розчин карбонату натрію (9,80 г) та бензилхлоркарбонату (5,40 мл) у 1,4-діоксані (30 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивали двічі етилацетатом, та водний шар доводили до pH=3 2М хлорводневою кислотою. Органічний продукт тричі екстрагували етилацетатом (150 мл), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, та концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (2,45 г) у виді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,49-1,56(2H, м), 1,85-1,95(4H, м), 2,16-2,20(2H, м), 4,47(1H, т, J=4,4 Гц), 5,14(2H, с), 7,32-7,37(5H, м).

[0511]

G) Виготовлення бензил 1-(хлоркарбоніл)-7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилату

До суміші одержаної вище 7-[(бензилокси)карбоніл]-7-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти (550 мг), N,N-диметилформаміду (0,02 мл) та тетрагідрофурану (10 мл) краплями додавали етандіол дихлорид (0,80 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., та реакційну систему концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали невелику кількість тетрагідрофурану, та суміш знову концентрували при пониженому тиску з одержанням неочищеного продукту (2,0 ммоль) вказаної у заголовку сполуки. Одержаний неочищений продукт вказаної у заголовку сполуки використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

[0512]

H) Виготовлення бензил 1-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилату

До суміші 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, неочищений продукт (2,0 ммоль) бензил 1-(хлоркарбоніл)-7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилату, отриманого вище, та тетрагідрофуран (10 мл) додавали N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,70 мл) при кімнатній температурі. Після змішування протягом години, реакційну систему виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували над безводним сульфатом магнію, та концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етанол (10 мл) та 2М гідроксид натрію (2,5 мл), та суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Реакційну систему охолоджували до кімнатної температури, виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували над безводним сульфатом магнію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (313 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,50-1,64(2H, м), 1,78-1,93(4H, м), 2,16-2,29(2H, м), 4,37-4,42 (1H, м), 4,90(2H, с), 7,06-7,27(5H, м), 7,57(1H, с), 12,52 (1H, с).

[0513]

І) Виготовлення 2-(7-азабіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он моногідрохлориду

Одержаний вище бензил 1-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (313 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (419 мг), карбонат цезію (1,33 г), 1,2-диметоксиетан (8 мл) та воду (2,0 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1) (25 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 100°C протягом години. Реакційну суміш виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували сумішшю 3:1 етилацетат/тетрагідрофуран. Одержаний органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням бензил 1-{6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}-7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилату (240 мг). Отриманий вище бензил 1-{6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}-7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (240 мг) розчиняли у метанолі (10 мл), додавали 10% паладій на вуглеці (100 мг, 50% wet), та суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 атм) протягом 2 годин. Реакційну систему фільтрували через шар целіту, та мурашину кислоту пропускали крізь шар целіту до достатнього елюювання сполуки. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували сумішшю 3:1 етилацетат/тетрагідрофуран. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали 10% розчин хлорводневої кислоти/метанол (5,0 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом години. Суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали нагріту суміш 20:1 етанол/вода (15 мл), та нерозчинний матеріал відфільтровували. Фільтрат залишати постояти при кімнатній температурі протягом години, та осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (103 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,79-2,14(6H, м), 2,37-2,47(5H, м), 4,16-4,25(1H, м), 7,38(1H, с), 7,91-8,40(1H, м), 9,71(2H, шс), 12,66-13,15(2H, м).

MS(ESI+):[M+H]⁺328.

MS(ESI+), виявили:328.

[0514]

Приклад 117

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4S)-4-фенілпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0515]

А) Виготовлення трет-бутил (2S,4S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (515 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (361 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-феніл-L-проліну (500 мг) та 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,225 мл) та триетиламіну (0,239 мл) та тетрагідрофурану (10 мл) та етанолу (5 мл) та 2M водного розчину гідроксиду натрію (3,27 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,15(5,5H, с), 1,39(3,5H, с), 2,22-2,48(2H, м), 3,33-3,39(1H, м), 3,54-3,74(1H, м), 3,89-4,08(1H, м), 4,71-4,87(1H, м), 7,18-7,38(5H, м), 7,56-7,65(1H, м), 12,72 (1H, шс).

[0516]

В) Виготовлення трет-бутил (2S,4S)-2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (231 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з трет-бутил (2S,4S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату (250 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (323 мг), карбонату натрію (167 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(43 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,17(6H, c), 1,40(3H, c), 2,21-2,48(5H, м), 3,33-3,41(1H, м), 3,62-3,79(1H, м), 3,93-4,06(1H, м), 4,76-4,91(1H, м), 7,18-7,38(5H, м), 7,43-7,53(1H, м), 7,79-8,45(1H, м), 12,32-12,59(1H, м), 12,84-13,09(1H, м).

[0517]

- 5 С) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4S)-4-фенілпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 108, вказану у заголовку сполуку (186 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з трет-бутил (2S,4S)-2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату (230 мг) та метанолу (3,0 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,42-2,57(4H, м), 2,58-2,70(1H, м), 3,26-3,44(1H, м), 3,55-3,71(1H, м), 3,83-3,97(1H, м), 4,93-5,05(1H, м), 7,24-7,45(6H, м), 8,11(1H, c), 9,21(1H, шс), 10,59(1H, шс), 12,66-13,09(1H, м).

[0518]

- 15 Приклад 118

Виготовлення 2-(6,6-диметилморфолін-3-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0519]

- 20 А) Виготовлення трет-бутил 5-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2,2-диметилморфолін-4-карбоксилату

До розчину 4-(трет-бутоксикарбоніл)-6,6-диметилморфолін-3-карбонової кислоти (1,00 г) та триетиламіну (1,08 мл) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали, перемішуючи та охолоджуючи на льоду, 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,50 мл). Після змішування при кімнатній температурі протягом 30 хв., додавали розчин 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (568 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, в тетрагідрофурані (3 мл). Реакційну систему перемішували нагріваючи при 60°C протягом 3 годин. Воду виливали у реакційну систему, та суміш екстрагували етилацетатом, промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (7,7 мл) та етанол (20 мл), та суміш перемішували нагріваючи при 80°C протягом 5 годин. Сольовий розчин виливали у реакційну систему, суміш екстрагували сумішшю 3:1 етилацетат/тетрагідрофуран, та екстракт промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (630 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,05-1,50(15H, м), 3,30-3,59(2H, м), 3,86-4,03(2H, м), 4,68-4,87(1H, м), 7,61(1H, шс), 12,72 (1H, шс).

[0520]

- 40 В) Виготовлення 2-(6,6-диметилморфолін-3-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (75 мг) одержували у виді білої твердої речовини з одержаного вище трет-бутил 5-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2,2-диметилморфолін-4-карбоксилату (111 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (154 мг), карбонату цезію (489 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(9,1 мг), 1,2-диметоксиетану (3 мл), води (0,75 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (2 мл) та метанолу (2 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,28(3H, c), 1,34(3H, c), 2,46(3H, c), 2,96-3,08(1H, м), 3,25-3,36(1H, м), 3,87(1H, дд, J=12,8,9,4 Гц), 4,12-4,24(1H, м), 4,32-4,44(1H, м), 7,38(1H, c), 8,11(1H, c), 9,42 (1H, шс), 10,43(1H, шс), 12,88(1H, шс).

[0521]

Приклад 119

- 55 Виготовлення 2-[(1S,3S,5S)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0522]

А) Виготовлення трет-бутил (1S,3S,5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[3,1,0]гексан-2-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (215 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду

(255 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (1S,3S,5S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбонової кислоти (550 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,315 мл), триетиламіну (0,399 мл) та тетрагідрофурану (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (2,88 мл) та етанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,64-0,92 (2H, м), 1,06-1,43(9H, м), 1,49-1,63(1H, м), 1,92-2,04(1H, м), 2,55-2,77(1H, м), 3,37-3,52 (1H, м), 4,88-5,08(1H, м), 7,54-7,67(1H, м), 12,63(1H, шс).

[0523]

В) Виготовлення 2-[(1S,3S,5S)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (56 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил (1S,3S,5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[3,1,0]гексан-2-карбоксилату (200 мг) одержаного вище, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (149 мг), карбонату цезію (316 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(20,0 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,83-1,13(2H, м), 1,77-1,90(1H, м), 2,34(1H, дд, J=13,6,3,8 Гц), 2,47(3H, с), 2,61-2,76(1H, м), 3,35-3,44(1H, м), 4,97-5,16(1H, м), 7,30-7,46(1H, м), 8,11(1H, с), 9,22 (1H, шс), 10,64-11,11(1H, м), 12,86(1H, шс).

[0524]

Приклад 120

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4R)-4-фенілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

А) Виготовлення трет-бутил (2S,4R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-фенілпіролідин-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (314 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (361 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та (4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-феніл-L-проліну (500 мг) та 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,225 мл) та триетиламіну (0,239 мл) та тетрагідрофурану (10 мл) та етанолу (5 мл) та 2М водного розчину гідроксиду натрію (3,27 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,15(6H, с), 1,37(3H, с), 2,01-2,21(1H, м), 2,58-2,71(1H, м), 3,41-3,61(2H, м), 3,85-3,98(1H, м), 4,64-4,75(1H, м), 7,19-7,40(5H, м), 7,60-7,67(1H, м), 12,81(1H, шс).

[0526]

В) Виготовлення трет-бутил (2S,4R)-2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-4-фенілпіролідин-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (218 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з трет-бутил (2S,4R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-фенілпіролідин-1-карбоксилату (250 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (323 мг), карбонату натрію (167 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(43 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,12 (6H, с), 1,38(3H, с), 2,06-2,23(1H, м), 2,38-2,48(3H, м), 2,60-2,77(1H, м), 3,42-3,62 (2H, м), 3,87-3,98(1H, м), 4,64-4,79(1H, м), 7,18-7,47(6H, м), 7,79-8,33(1H, м), 12,40-12,65(1H, м), 12,83-13,09(1H, м).

[0527]

С) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4R)-4-фенілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 108, вказану у заголовку сполуку (172 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з трет-бутил (2S,4R)-2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-4-фенілпіролідин-1-карбоксилату (210 мг) та метанолу (3,0 мл), та 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,16-2,30(1H, м), 2,47(3H, с), 2,89-3,04(1H, м), 3,28-3,45(1H, м), 3,59-3,86(2H, м), 4,78-4,93(1H, м), 7,24-7,44(6H, м), 8,11(1H, с), 9,36(1H, шс), 10,48(1H, шс), 12,90(1H, шс).

[0528]

Приклад 121

Виготовлення 2-[аміно(циклогексил)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0529]

А) Виготовлення трет-бутил [(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)(циклогексил)метил]карбамату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (620 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (265 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (2S)-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно](циклогексил)оцтової кислоти (648 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,327 мл), триетиламіну (0,416 мл) та тетрагідрофурану (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (3,00 мл) та етанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,73-1,88(21H, м), 3,71-4,34(1H, м), 6,80-7,16(1H, м), 12,49(1H, шс).

[0530]

В) Виготовлення 2-[аміно(циклогексил)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (125 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил [(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)(циклогексил)метил]карбамату (499 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (697 мг), карбонату цезію (737 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(46,5 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (4 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,91-2,03(11H, м), 2,47(3H, с), 3,98-4,18(1H, м), 5,99(2H, шс), 7,31-7,39(1H, м), 8,11(1H, с), 8,71(3H, с), 12,80(1H, шс).

[0531]

Приклад 122

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0532]

А) Виготовлення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3,4-дигідрохінолін-1(2H)-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (245 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (265 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-карбонової кислоти (699 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,327 мл), триетиламіну (0,416 мл) та тетрагідрофурану (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (3,00 мл) та етанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,22-1,33(9H, м), 1,73-1,90(1H, м), 2,24-2,40(1H, м), 2,55-2,77(2H, м), 5,10(1H, т, J=7,3Гц), 6,92-7,03(1H, м), 7,08-7,24(2H, м), 7,56(1H, с), 7,79(1H, д, J=8,1 Гц), 12,85(1H, шс).

[0533]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (86 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3,4-дигідрохінолін-1(2H)-карбоксилату (200 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (267 мг), карбонату цезію (282 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(17,8 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (4 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,09-2,24(2H, м), 2,46(3H, с), 2,63-2,86(2H, м), 4,54(1H, т, J=5,8 Гц), 6,48-7,83(10H, м), 8,09(1H, с).

[0534]

Приклад 123

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3aS,6aS)-октагідроциклопента[b]пірол-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0535]

А) Виготовлення 1-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)етанону

Суміш пентан-2,4-діону (10,01 г) та 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміну (12,51 г) перемішували при 80°C протягом години. Тетрафуран (20 мл) додавали до реакційної суміші, маленькими порціями додавали гідрозин гідрат (7,51 г) охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної

температури, додавали етилацетат (100 мл) та воду 100 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням 1-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)етанону (12,40 г) у вигляді безбарвної олії. Отриману речовину розчиняли у N,N-диметилформаміді (10 мл), додавали бромметилбензол (18,80 г) та карбонат калію (15,20 г), та суміш перемішували при 60°C протягом 18 годин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, додавали етилацетат (100 мл) та воду (100 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (9,80 г) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,36(3H, c), 2,49(3H, c), 5,24(2H, c), 7,04-7,44(5H, m), 7,73(1H, c).

[0536]

B) Виготовлення (2Z)-3-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-хлорпроп-2-еннітрилу

До N,N-диметилформаміду (13,4 г) маленькими порціями додавали оксихлорид фосфору (28,1 г) охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До суміші маленькими порціями додавали отриманий вище 1-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)етанон (9,80 г) охолоджуючи на льоду, та реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 30 хв. До суміші маленькими порціями додавали гідрохлорид гідроксиламін у порошку (25,4 г) при 50°C, та реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали крижану воду (200 мл), та суміш нейтралізували 1М водним розчином гідроксиду натрію, та екстрагували етилацетатом (100 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) та кристалізували з діетиловим етером з одержанням вказаної у заголовку сполуки (5,73 г) у вигляді блідо-жовтого порошку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,39(3H, c), 5,22 (2H, c), 5,65(1H, c), 7,02-7,48(5H, m), 7,64(1H, c).

[0537]

C) Виготовлення метил 3-аміно-5-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксилату

Суміш одержаного вище (2Z)-3-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-хлорпроп-2-еннітрилу (5,73 г), метилсульфаніл ацетату (2,95 г), гідриду натрію (0,80 г) та N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при 60°C протягом 2 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (6,55 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,33(3H, c), 3,65(3H, c), 5,23(2H, c), 7,04-7,44(6H, m), 7,49(1H, c).

[0538]

D) Виготовлення 2-бензил 1-трет-бутил (2S,3aS,6aS)-гексагідроциклопента[b]пірол-1,2 (2H)-дикарбоксилату

Суміш бензил (2S,3aS,6aS)-октагідроциклопента[b]пірол-2-карбоксилат гідрохлориду (1,00 г), ди-трет-бутил дикарбонату (1,16 г), триетиламіну (0,72 г) та тетрагідрофурану (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (20 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1,23 г) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,20-1,57(11H, m), 1,57-2,05(5H, m), 2,30-2,50(1H, m), 2,58-2,73(1H, m), 4,08-4,53(2H, m), 5,00-5,30(2H, m), 7,25-7,45(5H, m).

[0539]

E) Виготовлення (2S,3aS,6aS)-1-(трет-бутоксикарбоніл)октагідроциклопента[b]пірол-2-карбонової кислоти

Суміш одержаного вище 2-бензил-1-трет-бутил (2S,3aS,6aS)-гексагідроциклопента[b]пірол-1,2 (2H)-дикарбоксилату (1,23 г), 20% гідроксиду паладію на вуглеці (200 мг) та метанолу (5 мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом години. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, до залишку

додавали етилацетат (50 мл) та воду (50 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (0,91 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,40-1,65(13H, м), 1,65-2,00(3H, м), 2,15-2,25(1H, м), 2,35-2,45(1H, м), 2,60-2,75(1H, м), 4,12-4,23(1H, м), 4,37-4,48(1H, м).

[0540]

F) Виготовлення трет-бутил (3aS,6aS)-2-[[5-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-іл]карбамоїл]гексагідроциклопента[b]пірол-1(2H)-карбоксилату

Суміш одержаної вище (2S,3aS,6aS)-1-(трет-бутоксикарбоніл)октагідроциклопента[b]пірол-2-карбонової кислоти (766 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (410 мг), триетиламіну (304 мг) та тетрагідрофурану (10 мл) перемішували протягом години охолоджуючи на льоду, до одержаної реакційної суміші додавали метил 3-аміно-5-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксилат (327 мг), отриманий в Прикладі 123, стадія C, охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували при 60°C протягом 18 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (20 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (340 мг) у вигляді блідо-жовтої олії.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,20-1,65(12H, м), 1,65-1,85(2H, м), 1,90-2,20(4H, м), 2,48(3H, с), 2,60-3,80(1H, м), 3,85(3H, с), 4,20-4,35(1H, м), 5,24(2H, с), 7,10-7,40(6H, м), 7,60(1H, с), 8,10(1H, с).

[0541]

G) Виготовлення трет-бутил (3aS,6aS)-2-[6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]гексагідроциклопента[b]пірол-1(2H)-карбоксилату

Суміш одержаного вище трет-бутил (3aS,6aS)-2-[[5-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-іл]карбамоїл]гексагідроциклопента[b]пірол-1(2H)-карбоксилату (340 мг), 2M водного розчину гідроксиду натрію (2 мл) та метанолу (10 мл) перемішували при 60°C протягом години. Реакційну суміш нейтралізували 2M розчином хлорводневої кислоти (2 мл) охолоджуючи на льоду, додавали етилацетат (20 мл) та воду (20 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (2 мл), додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (1,15 г), 1-гідроксибензотріазол (810 мг), хлориду амонію (1,28 г) та триетиламін (0,705 мл), та суміш перемішували при 80°C протягом 18 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (20 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у метанолі (10 мл), 2M водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) додавали, та суміш перемішували при 60°C протягом години. Реакційну суміш нейтралізували 1M хлорводневою кислотою охолоджуючи на льоду, додавали етилацетат (20 мл) та води (20 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (220 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,35-1,55(12H, м), 1,60-1,80(4H, м), 2,00-2,10(2H, м), 2,50(3H, с), 2,70-2,85(1H, м), 4,20-4,85(1H, м), 5,27(2H, с), 7,17(1H, с), 7,23-7,47(5H, м), 7,38(1H, с).

[0542]

H) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3aS,6aS)-октагідроциклопента[b]пірол-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Одержаний вище трет-бутил (3aS,6aS)-2-[6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]гексагідроциклопента[b]пірол-1(2H)-карбоксилат (220 мг), мурашину кислоту (5 мл), та 20% гідроксид паладію на вуглеці (20 мг) перемішували в атмосфері водню при 60°C протягом 18 годин. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (62 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,45-1,80(6H, м), 1,95-2,05(1H, м), 2,46(3H, с), 2,62-2,78(1H, м), 2,80-2,95(1H, м), 4,02 (1H, шс), 4,41-4,58(1H, м), 7,39(1H, с), 8,08(1H, шс).

[0543]

Приклад 124

Виготовлення 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0544]

А) Виготовлення трет-бутил 2-[5-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-ілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 123, стадія F, вказану у заголовку сполуку (1,20 г) одержували у виді безбарвної твердої речовини з метил 3-аміно-5-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксилату (1,00 г), отриманого в Прикладі 123, стадія С, 1-(трет-бутоксикарбоніл)проліну (1,97 г), 2-метилпропіл хлоркарбонату (1,25 г), триетиламіну (0,93 г) та тетрагідрофурану (20 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,25-1,55(10H, м), 1,85-2,05(2H, м), 2,10-2,35(2H, м), 2,48(3H, с), 3,55-3,70(1H, м), 3,87(3H, с), 4,25-4,35(1H, м), 5,24(2H, с), 7,10-7,40(6H, м), 7,59(1H, с), 8,08(1H, с).

[0545]

В) Виготовлення трет-бутил 2-[6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 123, стадія G, вказану у заголовку сполуку (0,85 г) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил 2-[5-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-ілкарбамоїл]піролідін-1-карбоксилату (1,20 г), 2М водного розчину гідроксиду натрію (2 мл), метанолу (10 мл), та гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідуу (4,39 г), 1-гідроксибензотріазолу (3,10 г), амоній хлориду (4,90 г), триетиламіну (9,27 г), N,N-диметилформаміду (10 мл), та 2М водного розчину гідроксиду натрію (1 мл), та метанолу (10 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,30-1,55(13H, м), 1,90-2,10(2H, м), 2,50(3H, с), 3,15-3,25(1H, м), 5,27(1H, с), 5,32-5,38(1H, м), 7,18(1H, с), 7,26-7,38(5H, м), 7,61(1H, с).

[0546]

С) Виготовлення 6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідін-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Суміш одержаного вище трет-бутил 2-[6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідін-1-карбоксилату (0,85 г) та трифтороцтової кислоти (5 мл) перемішували протягом години охолоджуючи на льоду. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали етилацетат (20 мл) та води (20 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (0,67 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,45-1,90(4H, м), 2,49(3H, с), 3,05-3,20(2H, м), 4,30-4,40(1H, м), 5,27(2H, с), 5,35-5,40(1H, м), 7,10-7,20(1H, м), 7,17(1H, с), 7,26-7,38(5H, м), 7,61(1H, с).

[0547]

Д) Виготовлення 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Суміш одержаного вище 6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідін-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (196 мг), оцтового ангідриду (255 мг) та піридину (5 мл) перемішували при 60°C протягом 18 годин. Етилацетат (50 мл) та воду (50 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (216 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,90-2,20(4H, м), 2,17(3H, с), 2,50(3H, с), 2,75-2,90(1H, м), 3,50-3,70(2H, м), 5,15-5,40(2H, м), 7,17(1H, с), 7,26-7,40(5H, м), 7,60(1H, с).

[0548]

Е) Виготовлення 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 123, стадія Н, вказану у заголовку сполуку (65 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (216 мг), мурашиної кислоти (5 мл), та 20% гідроксиду паладію на вуглеці (20 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,90-2,10(4H, м), 2,20(3H, шс), 2,45(3H, шс), 3,50-3,65(1H, м), 3,65-3,80(1H, м), 4,77(1H, дд, J=8,3,3,6 Гц), 7,34(1H, с), 7,89(1H, шс).

[0549]

Приклад 125

Виготовлення 2-[(1R*,2S*)-2-аміноциклогексил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0550]

А) Виготовлення трет-бутил [(1R*,2S*)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)циклогексил]карбамату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, неочищений продукт (63 мг) вказаної у заголовку сполуки одержували у виді білої твердої речовини з (1R*,2S*)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклогексанкарбонової кислоти (365 мг) та триетиламіну (0,418 мл) та тетрагідрофурану (10 мл) та 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,195 мл) та 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та 2M водного розчину гідроксиду натрію (3 мл) та етанолу (10 мл).

MS(ESI+):[M+H]⁺ 428.

MS(ESI+), виявили:428.

[0551]

В) Виготовлення 2-[(1R*,2S*)-2-аміноциклогексил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (20 мг) одержували у виді білої твердої речовини з неочищеного продукту (63 мг) трет-бутил [(1R*,2S*)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)циклогексил]карбамату одержаного вище, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (91 мг), карбонату цезію (288 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(5,4 мг), 1,2-диметоксиетану (3 мл), води (0,50 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанолу (2 мл) та метанолу (2 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,28-1,88(6H, м), 1,93-2,19(2H, м), 2,46(3H, с), 3,04-3,14(1H, м), 3,72 (1H, шс), 7,38(1H, с), 7,99(3H, шс), 8,04(1H, шс), 12,40(1H, шс).

[0552]

Приклад 126

Виготовлення 2-(6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідін-1-карбоксаміду

[0553]

А) Виготовлення 2-(6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідін-1-карбоксаміду

Суміш 6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідін-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (196 мг), отриманого в Прикладі 124, стадія С, N,N'-карбонілдіімідазолу (162 мг) та піридину (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, залишок розчиняли у 8M розчині амоній/метанол, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Етилацетат (50 мл) та води (50 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (110 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,80-2,25(4H, м), 2,25-2,35(1H, м), 2,38(3H, с), 3,45-3,55(1H, м), 4,73(1H, дд, J=7,9,3,2 Гц), 5,28(2H, с), 5,98(2H, с), 7,15-7,48(6H, м), 8,37(1H, с).

[0554]

В) Виготовлення 2-(6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідин-1-карбоксаміду

Таким же чином як і в Прикладі 123, стадія Н, вказану у заголовку сполуку (23 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище 2-(6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піролідин-1-карбоксаміду (60 мг), мурашиної кислоти (5 мл), та 20% гідроксиду паладію на вуглеці (20 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,90-2,10(3H, м), 2,15-2,30(1H, м), 2,45(3H, шс), 3,50-3,65(1H, м), 3,65-3,80(1H, м), 4,77(1H, дд, J=8,3,3,6 Гц), 7,34(1H, с), 7,89(1H, шс).

[0555]

Приклад 127

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія А, 6-бром-2-(піролідин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он одержували у виді жовтої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (100 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, та оксо(піролідин-1-іл)оцтової кислоти (68 мг) та О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфату (206 мг) та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,158 мл) та N,N-диметилформаміду (2 мл) та етанолу (1 мл) та 2М водного розчину гідроксиду натрію (0,91 мл). Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (30 мг) одержували у виді білої твердої речовини з отриманого вище 6-бром-2-(піролідин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (263 мг), карбонату натрію (136 мг), 1,2-диметоксиетану (2,0 мл) та води (1,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(35 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,82-1,95(4H, м), 2,39-2,48(3H, м), 3,44-3,57(2H, м), 3,64-3,78(2H, м), 7,43(1H, с), 7,85-8,45(1H, м), 12,47-12,67(1H, м), 12,87-13,11(1H, м).

[0556]

Приклад 128

Виготовлення 2-[(1R^{*},3S,4R^{*},5S)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0557]

А) Виготовлення трет-бутил (1R^{*},3S,4R^{*},5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (303 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (200 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та (1R^{*},3S,4R^{*},5S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбонова кислота (352 мг) та 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,178 мл) та триетиламін (0,190 мл) та тетрагідрофуран (6 мл) та етанол (4 мл) та 2М водний розчин гідроксиду натрію (1,81 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,07-1,67(11H, м), 2,00-2,33(2H, м), 2,93-3,06(1H, м), 4,05-4,24(1H, м), 4,63-4,77(1H, м), 5,18-5,51(1H, м), 7,54-7,79(1H, м), 12,59-12,98(1H, м).

[0558]

В) Виготовлення трет-бутил (1R^{*},3S,4R^{*},5S)-5-фтор-3-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Трет-бутил (1R^{*},3S,4R^{*},5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (300 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (416 мг), карбонат натрію (215 мг), 1,2-диметоксиетан (3,0 мл) та воду (1,5 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(55 мг), та атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном. Реакційну систему перемішували при 100°C протягом 3 годин, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та одержану біло-жовту тверду речовину очищали високоефективною рідинною хроматографією {колонка: L-колонка 2 ODS (20 мм i.d.×50 мм л), рухома фаза: 0,1% водний розчин трифтороцтової кислоти/0,1% розчин трифтороцтова кислота-ацетонітрил}. Потрібну фракцію нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, та суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок збирали фільтруванням та промивали водою (3 мл) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (106 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,12-1,61(1H, м), 2,05-2,34(2H, м), 2,36-2,48(3H, м), 2,93-3,07(1H, м), 4,04-4,28(1H, м), 4,58-4,83(1H, м), 5,17-5,53(1H, м), 7,33-7,54(1H, м), 7,81-8,34(1H, м), 12,31-12,61(1H, м), 12,82-13,13(1H, м).

[0559]

- 5 С) Виготовлення 2-[(1R^{*},3S,4R^{*},5S)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 108, вказану у заголовку сполуку (71 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (1R^{*},3S,4R^{*},5S)-5-фтор-3-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (80 мг) та метанолу (1,5 мл), та 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (0,18 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,66-1,77(1H, м), 1,81-2,02 (2H, м), 2,16-2,34(1H, м), 2,46(3H, с), 3,25-3,31(1H, м), 4,13-4,25(1H, м), 4,77-4,87(1H, м), 5,23-5,54(1H, м), 7,37(1H, с), 8,10(1H, с), 8,79(1H, шс), 10,23(1H, шс), 13,09(1H, шс).

[0560]

- 15 Приклад 129

Виготовлення 2-[(1R^{*},2R^{*})-2-аміноциклогексил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0561]

- 20 А) Виготовлення трет-бутил [(1R^{*},2R^{*})-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)циклогексил]карбамату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, неочищений продукт (61 мг) вказаної у заголовку сполуки одержували у виді білої твердої речовини з (1R^{*},2R^{*})-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклогексанкарбонової кислоти (365 мг) та триетиламіну (0,418 мл) та тетрагідрофурану (10 мл) та 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,195 мл) та 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та 2М водного розчину гідроксиду натрію (3 мл) та етанолу (10 мл).

MS(ESI+):[M+H]⁺428.

MS(ESI+), виявили:428.

[0562]

- 30 В) Виготовлення 2-[(1R^{*},2R^{*})-2-аміноциклогексил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (27 мг) одержували у виді білої твердої речовини з неочищеного продукту (61 мг) одержаного вище трет-бутил [(1R^{*},2R^{*})-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)циклогексил]карбамату, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (87 мг), карбонату цезію (277 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(5,2 мг), 1,2-диметоксиетану (3 мл), води (0,50 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (2 мл) та метанолу (2 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,16-1,55(4H, м), 1,69-1,84(2H, м), 2,01-2,15(2H, м), 2,45(3H, с), 2,75-2,87(1H, м), 3,50-3,64(1H, м), 7,36(1H, с), 7,94(3H, шс), 8,05(1H, с), 12,45(1H, шс).

[0563]

Приклад 130

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1H-пірол-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0564]

- 45 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В та стадія С, вказану у заголовку сполуку (46 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (180 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А та 2,5-дигідро-1H-піролу (0,150 мл) та карбонату калію (178 мг) та натрію йодиду (9,7 мг) та N,N-диметилформаміду (3,0 мл) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (248 мг) та карбонату натрію (128 мг) та 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(33 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,37-2,48(3H, м), 5,03(2H, с), 6,02 (2H, т, J=2,1 Гц), 6,87(2H, т, J=2,1 Гц), 7,38(1H, с), 7,79-8,31(1H, м), 12,63(1H, шс), 12,87-13,06(1H, м).

[0565]

- 55 Приклад 131

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-морфолін-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0566]

- 60 А) Виготовлення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)морфолін-4-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 118, стадія А, вказану у заголовку сполуку (290 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 4-(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-2-карбонової кислоти (347 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,195 мл), триетиламіну (0,418 мл) та тетрагідрофурану (10 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (3,0 мл) та етанолу (10 мл).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,42 (9H, c), 2,91-3,06(1H, м), 3,09-3,25(1H, м), 3,53(1H, td, J=11,4,2,7 Гц), 3,72-3,80(1H, м), 3,92-4,00(1H, м), 4,00-4,13(1H, м), 4,38(1H, дд, J=10,2,3,0 Гц), 7,65(1H, c), 12,57(1H, шс).

[0567]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-морфолін-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (102 мг) одержували у виді білої твердої речовини з одержаного вище трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)морфолін-4-карбоксилату (290 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (429 мг), карбонату цезію (1,34 г), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(26 мг), 1,2-диметоксиетану (6 мл), води (2 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (4 мл) та метанолу (4 мл).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,46(3H, c), 3,04-3,60(4H, м), 3,83-4,13(2H, м), 4,81(1H, дд, J=10,1,2,7 Гц), 7,43(1H, c), 8,05(1H, c), 9,29-9,53(2H, м), 12,55(1H, шс).

[0568]

Приклад 132

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R*,3R*)-3-фенілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0569]

А) Виготовлення трет-бутил (2R*,3R*)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-фенілпіролідин-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, вказану у заголовку сполуку (27 мг) одержували у виді білої твердої речовини з ((2R*,3R*)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-фенілпроліну (437 мг) та триетиламіну (0,418 мл) та тетрагідрофурану (10 мл) та 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,195 мл) та 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та 2М водного розчину гідроксиду натрію (3 мл) та етанолу (10 мл).

MS(ESI+):[M+H]⁺ 476.

MS(ESI+), виявили: 476.

[0570]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R*,3R*)-3-фенілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (11 мг) одержували у виді білої твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2R*,3R*)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-фенілпіролідин-1-карбоксилату (27 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (35 мг), карбонату цезію (111 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(2,1 мг), 1,2-диметоксиетану (2 мл), води (0,17 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (1 мл) та метанолу (1 мл).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,41-2,56(5H, м), 3,36-3,52 (1H, м), 3,71-3,83(1H, м), 3,95-4,08(1H, м), 4,88-4,98(1H, м), 7,07-7,23(5H, м), 7,36(1H, c), 8,09(1H, c), 9,20(1H, шс), 10,34(1H, шс), 12,39(1H, шс).

[0571]

Приклад 133

Виготовлення 2-[(метиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0572]

А) Виготовлення трет-бутил [(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)метил]метилкарбамату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (780 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (473 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-метилгліцину (850 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,583 мл), триетиламіну (0,741 мл) та тетрагідрофурану (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (5,35 мл) та етанолу (10 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,31-1,49(9H, м), 2,77-2,87(3H, м), 3,79-3,90(2H, м), 7,60(1H, с), 12,63(1H, шс).

[0573]

В) Виготовлення 2-[(метиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (50 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил [(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)метил]метилкарбамату (400 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (659 мг), карбонат цезію (696 мг), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(44,0 мг), 1,2-диметоксietан (5 мл), вода (0,5 мл), 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанол (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,47(3H, с), 2,69(3H, шс), 4,23(2H, шс), 7,31-8,30(5H, м), 9,54(2H, шс).

[0574]

Приклад 134

Виготовлення 2-(2-аміно-2-метилпропіл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0575]

А) Виготовлення трет-бутил [2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-1,1-диметилетил]карбамату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (780 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (412 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутанової кислоти (850 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,507 мл), триетиламін (0,646 мл) та тетрагідрофуран (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (4,66 мл) та етанолу (10 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,24-1,43(15H, м), 2,92 (2H, с), 7,51(1H, с), 11,77-12,47(2H, м).

[0576]

В) Виготовлення 2-(2-аміно-2-метилпропіл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (63 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил [2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-1,1-диметилетил]карбамату (700 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (1072 мг), карбонату цезію (1134 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(71,6 мг), 1,2-диметоксietан (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (4 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,39(6H, с), 2,48(3H, с), 3,02 (2H, с), 6,95(3H, шс), 7,39-7,44(1H, м), 8,09(1H, с), 8,37(3H, шс).

[0577]

Приклад 135

Виготовлення 2-(1-аміно-1-метилетил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0578]

До розчину N-[(9H-флуорен-9-ілметокси)карбоніл]-2-метилаланіну (3,00 г) у толуолі (20 мл) додавали тіоніл дихлорид (0,673 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (1,70 г), отриманий в Прикладі 1, стадія D, піридин (729 мг), та тетрагідрофуран (5 мл), та суміш перемішували при 100°C протягом 15 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (5 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням 9H-флуорен-9-ілметил {2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)аміно]-1,1-диметил-2-охоетил}карбамату у вигляді блідо-жовтої олії.

До розчину отриманого вище 9H-флуорен-9-ілметил {2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)аміно]-1,1-диметил-2-охоетил}карбамату у етанолі (50 мл) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (19,2 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 15 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1М хлорводневою кислотою (38,4 мл) охолоджуючи на льоду, та концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл), додавали ди-трет-бутил дикарбонат (1,78 мл), та суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 15 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (5 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил [1-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-1-метилетил]карбамату у вигляді безбарвної твердої речовини. Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (240 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил [1-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-1-метилетил]карбамат, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (1,03 г), карбонату цезію (1,09 г), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(68,9 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (4 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,74(6H, c), 2,49(3H, c), 7,41(1H, c), 7,59-8,99(7H, m).

[0579]

Приклад 136

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0580]

А) Виготовлення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, вказану у заголовку сполуку (663 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (636 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-карбонової кислоти (980 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,559 мл), триетиламіну (1,20 мл) та тетрагідрофурану (30 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (8,6 мл) та етанолу (30 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,19-1,48(9H, m), 2,53-2,68(2H, m), 3,93-4,18(2H, m), 5,06-5,32 (1H, m), 5,61-5,83(2H, m), 7,54(1H, c), 12,65(1H, шс).

[0581]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (54 мг) одержували у виді білої твердої речовини з одержаного вище трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату (100 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (149 мг), карбонату цезію (474 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(8,9 мг), 1,2-диметоксиетану (3 мл), води (0,5 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (2 мл) та метанолу (3 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,35-2,47(4H, m), 2,70-2,86(1H, m), 3,62-3,84(2H, m), 4,35-6,05(3H, m), 7,37(1H, c), 8,12 (1H, c), 9,71(2H, шс), 12,86(1H, шс).

[0582]

Приклад 137

Виготовлення 2-(2-аміноциклопентил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0583]

А) Виготовлення трет-бутил [2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)циклопентил]карбамату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, неочищений продукт (51 мг) вказаної у заголовку сполуки одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (116 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (1R,2S)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопентанкарбонової кислоти (180 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,102 мл), триетиламіну (0,219 мл) та тетрагідрофурану (6 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (1,57 мл) та етанолу (6 мл).

MS(ESI+):[M+H]⁺ 414.

MS(ESI+), виявили: 414.

[0584]

В) Виготовлення 2-(2-аміноциклопентил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (21 мг) одержували у виді білої твердої речовини з одержаного вище трет-бутил [2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)циклопентил]карбамату (51 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (76 мг), карбонату цезію (241 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(4,5 мг), 1,2-диметоксиетан (3 мл), води (0,3 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (2 мл) та метанолу (2 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,61-2,34(6H основного, 6H неосновного, м), 2,45(3H основного, 3H неосновного, с), 3,13-3,26(1H основного, м), 3,26-3,37(1H неосновного, м), 3,82-3,92 (1H неосновного, м), 4,02-4,15(1H основного, м), 7,35(1H неосновного, с), 7,38(1H основного, с), 7,93(3H неосновного, шс), 8,04(1H основного, 1H неосновного, шс), 8,13(3H основного, шс), 12,47(1H основного, 1H неосновного, шс). * Співвідношення ізомерів, що спостерігали, становило 2,5:1.

[0585]

Приклад 138

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(1,3-тіазол-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0586]

А) Виготовлення 6-бром-2-(1,3-тіазол-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

До суміші 3-аміно-5-бромтіюфен-2-карбоксаміду (200 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, триетиламін (0,19 мл) та тетрагідрофуран (4,0 мл) додавали 1,3-тіазол-2-карбоніл хлорид (0,22 г) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Воду виливали у реакційну систему, та осад збирали фільтруванням з одержанням N-(5-бром-2-карбамоїлтіюфен-3-іл)-1,3-тіазол-2-карбоксаміду (290 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини. До отриманого вище N-(5-бром-2-карбамоїлтіюфен-3-іл)-1,3-тіазол-2-карбоксаміду додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (1,75 мл) та 1,2-диметоксиетан (4,0 мл), та суміш перемішували при 100°C протягом 18 годин. Реакційну систему нейтралізували 1М хлорводневою кислотою при 0°C. Осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (236 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,73(1H, с), 8,03-8,18(2H, м), 13,01(1H, шс).

[0587]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(1,3-тіазол-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (6 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-(1,3-тіазол-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (230 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (451 мг), карбонату натрію (233 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(60 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,43-2,49(3H, м), 7,53(1H, с), 7,81-8,52 (3H, м), 12,61-13,20(2H, м).

[0588]

Приклад 139

Виготовлення 2-(2-аміноциклопентил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0589]

А) Виготовлення трет-бутил [2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)циклопентил]карбамату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, неочищений продукт (610 мг) вказаної у заголовку сполуки одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіюфен-2-карбоксаміду (663 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (1R⁺,2R⁺)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопентанкарбонової кислоти (1,03 г), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,584 мл), триетиламіну (1,25 мл) та тетрагідрофурану (30 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (9,0 мл) та етанолу (30 мл).

MS(ESI⁺):[M+H]⁺414.

MS(ESI⁺), виявили:414.

[0590]

В) Виготовлення 2-(2-аміноциклопентил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (242 мг) одержували у виді білої твердої речовини з одержаного вище трет-бутил [2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)циклопентил]карбамату (610 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (907 мг), карбонату цезію (2,88 г), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан

(1:1)(54 мг), 1,2-диметоксиетану (7 мл), води (3 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (6 мл) та метанолу (6 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,66-1,89(4H, м), 2,07-2,32 (2H, м), 2,46(3H, с), 3,20-3,30(1H, м), 4,03-4,15(1H, м), 7,39(1H, с), 8,05(1H, с), 8,28(3H, шс).

5 [0591]

Приклад 140

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,3S)-3-метилпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0592]

10 А) Виготовлення (3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-L-проліну

До суміші (3S)-3-метил-L-проліну (250 мг), тетрагідрофурану (10 мл) та 1М водного розчину гідроксиду натрію (2,9 мл) додавали, перемішуючи при кімнатній температурі, ди-трет-бутил дикарбонат (0,67 мл). Після змішування протягом ночі, реакційну суміш охолоджували на льоду, та доводили до рН 4 шляхом додавання 1М хлорводневої кислоти (2,9 мл) краплями. Органічний продукт екстрагували етилацетатом (80 мл), та одержаний органічний шар промивали водою, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат/гексан та осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (323 мг) у вигляді білої твердої речовини.

20 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,06-1,11(3H, м), 1,33(9H основного, с), 1,39(9H неосновного, с), 1,41-1,56(1H, м), 1,87-2,01(1H, м), 2,13-2,25(1H, м), 3,20-3,29(1H, м), 3,37-3,47(1H, м), 3,55-3,62 (1H, м), 12,49(1H, шс). Співвідношення ротамерів становило 2:1.

[0593]

25 В) Виготовлення трет-бутил (2S,3S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-метилпіролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, неочищений продукт (276 мг) вказаної у заголовку сполуки одержували у вигляді блідо-жовтої олії з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (208 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, одержаного вище (3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-L-проліну (323 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,183 мл), триетиламіну (0,393 мл) та тетрагідрофурану (10 мл), 2М водний розчин гідроксиду натрію (2,8 мл) та етанолу (10 мл).

MS(ESI⁺):[M+H]⁺ 414.

MS(ESI⁺), виявили: 414.

35 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,03-1,07(3H, м), 1,09(9H основного, с), 1,33-1,38(9H неосновного, м), 1,47-1,62 (1H, м), 1,99-2,11(1H, м), 2,24-2,38(1H, м), 3,42-3,57(2H, м), 4,05-4,15(1H, м), 7,61(1H неосновного, с), 7,63(1H основного, с), 12,77(1H, шс). Співвідношення ротамерів становило 5:2.

[0594]

40 С) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,3S)-3-метилпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (127 мг) одержували у виді білої твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2S,3S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-метилпіролідін-1-карбоксилату (272 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (405 мг), карбонату цезію (1,28 г), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(24 мг), 1,2-диметоксиетан (5 мл), води (2 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (2 мл) та метанолу (3 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,17(3H, д, J=6,8 Гц), 1,60-1,75(1H, м), 2,14-2,28(1H, м), 2,46(3H, с), 2,50-2,59(1H, м), 3,36-3,48(2H, м), 4,17-4,25(1H, м), 7,37(1H, с), 8,09(1H, с), 9,00(1H, шс), 10,25(1H, шс), 12,94(1H, шс).

50 [0595]

Приклад 141

Виготовлення 2-(4-гідрокси-4-фенілпіролідін-2-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0596]

55 А) Виготовлення трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-гідрокси-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату

До розчину метил 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксилату (1,14 г), отриманого в Прикладі 1, стадія С в тетрагідрофурани (20 мл) додавали 1М розчин літію гексаметилдисилазид-тетрагідрофуран (4,84 мл) при 0°C, та суміш перемішували протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали розчин трет-бутил (1S,4R)-3-оксо-1-феніл-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-

60

карбоксилату (700 мг) в тетрагідрофурані (5 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1М хлорводневою кислотою охолоджуючи на льоду, та екстрагували етилацетатом (20 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (5 мл), та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил 2-[[5-бром-2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-іл]карбамоїл]-4-гідрокси-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату у вигляді блідо-жовтої олії. До розчину трет-бутил 2-[[5-бром-2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-іл]карбамоїл]-4-гідрокси-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату, отриманого вище у етанолі (15 мл), додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш нейтралізували 6М розчином хлорводневої кислоти (1,7 мл) охолоджуючи на льоду, та концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлориду амонію (137 мг), триетиламін (0,520 мл) та N,N-диметилформамід (5 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. До реакційної системи додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (399 мг) та 1-гідроксибензотріазол (278 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну систему виливали у воду (10 мл), та суміш екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил 2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-4-гідрокси-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату у вигляді блідо-жовтої олії. До розчину трет-бутил 2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-4-гідрокси-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату, отриманого вище у етанолі (5 мл), додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (1,71 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 3 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1М хлорводневою кислотою (3,4 мл) охолоджуючи на льоду, та екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали водою, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (62 мг) у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,11-1,43(9H, м), 2,25-2,41(1H, м), 2,76-2,91(1H, м), 3,70-3,85(2H, м), 4,72-4,89(1H, м), 6,18-6,44(1H, м), 7,21-7,43(3H, м), 7,49-7,58(2H, м), 7,62-7,70(1H, м), 12,28-12,52(1H, м).

[0597]

В) Виготовлення 2-(4-гідрокси-4-фенілпіролідін-2-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуки (21 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил 2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-гідрокси-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату (58 мг) одержаного вище, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (72,6 мг), карбонату цезію (77,0 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(4,85 мг), 1,2-диметоксигетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводнева кислота/етилацетат (1 мл) та метанолу (4 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,48(3H, с), 2,56-5,15(6H, м), 7,27-7,60(7H, м), 8,12 (1H, с), 9,12 (1H, шс), 10,66(1H, шс), 12,90(1H, шс).

[0598]

Приклад 142

Виготовлення 2-[(1R,3S,4R,5S)or(1S,3S,4S,5S)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0599]

А) Виготовлення трет-бутил (1R*,3S,4R*,5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

До розчину (1R*,3S,4R*,5S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбонової кислоти (349 мг) та триетиламіну (0,190 мл) в тетрагідрофурані (4 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,178 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної системи додавали розчин 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (200 мг), отриманий в Прикладі 1, стадія D, в тетрагідрофурані (2 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 18 годин. Воду додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на

основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан). До отриманої блідо-жовтої аморфної твердої речовини (307 мг) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (1,81 мл) та етанол (4,0 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 5 годин. Реакційну систему нейтралізували 1М хлорводневою кислотою при 0°C. До реакційної системи додавали воду (2 мл), та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етилацетатом (2 мл) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (211 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,13-1,47(1H, м), 1,88-2,15(2H, м), 2,56-2,63(1H, м), 3,97-4,10(1H, м), 4,23-4,34(1H, м), 4,79-4,88(1H, м), 5,05-5,14(1H, м), 7,47-7,74(1H, м), 12,25-12,70(1H, м).

[0600]

В) Оптичне розрізнення трет-бутил (1R^{*},3S,4R^{*},5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Трет-бутил (1R^{*},3S,4R^{*},5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (211 мг) фракціонували високоефективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (800/200) та гексан/етанол (200/800), швидкість потоку: 80 мл/хв., температура колонки: 30°C). Трет-бутил (1R,3S,4R,5S) або

(1S,3S,4S,5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (101 мг, >99,9%ее, фракцію елюювали сумішшю гексан/етанол (800/200), час затримки 6,3 хв.) та трет-бутил (1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (100 мг, >99,9%ее, фракцію елюювали сумішшю гексан/етанол (200/800), час затримки 8,9 хв.) одержували в умовах вищенаведеної високоефективної рідинної хроматографії. Аналіз здійснювали з використанням високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AS-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (850/150), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

[0601]

С) Виготовлення трет-бутил (1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-5-гідрокси-3-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (91 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (100 мг, >99,9%ее, фракцію елюювали сумішшю гексан/етанол (800/200), час затримки 6,3 хв.) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (139 мг), карбонату натрію (72 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(18 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,32-2,01(1H, м), 2,05-2,23(2H, м), 2,42-2,64(3H, м), 2,95-3,20(1H, м), 4,14-4,39(1H, м), 4,51-4,63(1H, м), 5,08-5,25(1H, м), 7,11-7,23(1H, м), 7,73-7,89(1H, м).

[0602]

Д) Виготовлення 2-[(1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 108, вказану у заголовку сполуку (59 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-5-гідрокси-3-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (90 мг), отриманого в Прикладі 142, стадія С, та метанолц (2,0 мл), 4М розчинц хлорводнева кислота/етилацетат (0,457 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,41-1,52 (1H, м), 1,62-1,72 (1H, м), 1,77-1,86(1H, м), 2,01-2,15(1H, м), 2,46(3H, с), 2,91-3,01(1H, м), 4,01-4,14(1H, м), 4,28-4,42 (1H, м), 4,92-5,02 (1H, м), 7,35(1H, с), 8,08(1H, с), 8,57-8,68(1H, м), 9,60-9,72 (1H, м), 12,97(1H, шс).

[0603]

Приклад 143

Виготовлення 2-(піролідин-1-ілметил)-6-[5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0604]

6-Бром-2-(піролідин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (372 мг), отриманий в Прикладі 2, стадія В, [3-(трифторметил)-1-тритіл-1H-піразол-4-іл]боронова кислота (600 мг), карбонат натрію (314 мг), етанол (10 мл) та воду (1,5 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі

заповнювали аргоном. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (68,4 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 80°C протягом 5 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням 2-(піролідін-1-ілметил)-6-[3-(трифторметил)-1-тритіл-1Н-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он у вигляді безбарвної олії. До отриманого вище 2-(піролідін-1-ілметил)-6-[3-(трифторметил)-1-тритіл-1Н-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону додавали розчин хлорводневої кислоти/метанол (5 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 6 годин. Етилацетат (20 мл) та насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/метанол), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3,8 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,66-1,78(4H, м), 2,54-2,60(4H, м), 3,58(2H, с), 7,37(1H, с), 8,53(1H, с).
[0605]

Приклад 144

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2R*,3S*)-3-фенілпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он гідрохлориду

[0606]

А) Виготовлення трет-бутил (2R*,3S*)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-фенілпіролідін-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, неочищений продукт (345 мг) вказаної у заголовку сполуки одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, (2R*,3S*)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-фенілпроліну (437 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,195 мл), триетиламіну (0,418 мл) та тетрагідрофурану (10 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (3 мл) та етанолу (10 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,09(9H основного, с), 1,38(9H неосновного, с), 2,03-2,35(2H основного, 2H неосновного, м), 3,46-3,70(3H основного, 2H неосновного, м), 4,00-4,13(1H неосновного, м), 4,54-4,67(1H основного, 1H неосновного, м), 7,19-7,36(5H основного, 5H неосновного, м), 7,59-7,65(1H основного, 1H неосновного, м), 12,78(1H основного, 1H неосновного, шс). Співвідношення ротамерів становило 5:2.

[0607]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2*,3S*)-3-фенілпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он гідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (185 мг) одержували у виді білої твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (2R*,3S*)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-фенілпіролідін-1-карбоксилату (345 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (446 мг), карбонату цезію (1,42 г), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(27 мг), 1,2-диметоксиетану (6 мл), води (2 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (4 мл) та метанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,29(1H, м), 2,43-2,60(4H, м), 3,45-3,66(2H, м), 3,76-3,90(1H, м), 4,62 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,28-7,38(5H, м), 7,43(1H, с), 7,86-8,39(1H, м), 9,12-10,47(1H, м), 13,05(1H, шс).

[0608]

Приклад 145

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

[0609]

А) Виготовлення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату

До суміші (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридине-2-карбонової кислоти (1,16 г), триетиламіну (1,42 мл) та тетрагідрофурану (12 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,662 мл), перемішуючи при кімнатній температурі. Через 1 годину додавали 3-

аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (752 мг), отриманий в Прикладі 1, стадія D, та суміш перемішували у мікрохвильовій печі при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у етанолі (10 мл), додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (10,2 мл), та суміш перемішували при 90°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували на льоду, та краплями додавали 6М хлорводневу кислоту (3,33 мл). Реакційну суміш виливали у сольовий розчин, та екстрагували сумішшю 3:1 етилацетат/тетрагідрофуран. Екстракт висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (851 мг) у вигляді білої твердої речовини. Оптична чистота становила 51,1%_{ee}. Аналіз здійснювали з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK IC (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (900/100), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,21-1,47(9H, м), 2,53-2,65(2H, м), 3,92-4,19(2H, м), 5,09-5,31(1H, м), 5,62-5,81(2H, м), 7,54(1H, с), 12,65(1H, шс).

[0610]

В) Оптичне розрізнення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату

Трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (0,86 г, 51,1%_{ee}) фракціонували вискоєфективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK IC (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (900/100), швидкість потоку: 80 мл/хв., температура колонки: 30°C). Трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,54 г, 99,8%_{ee}, час затримки 10,16 хв.) та трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,20 г, >99,9%_{ee}, час затримки 7,31 хв.) одержували в умовах вищенаведеної вискоєфективної рідинної хроматографії. Аналіз здійснювали з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK IC (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (900/100), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

[0611]

С) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Одержаний вище трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (900 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (1,35 г), карбонат цезію (4,27 г), 1,2-диметоксиетан (12 мл) та воду (4 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(80 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 90°C протягом години. Реакційну суміш виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували сумішшю 3:1 етилацетат/тетрагідрофуран. Одержаний органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином (20 мл), та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил (2S)-2-{6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини. До розчину отриманого вище трет-бутил (2S)-2-{6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату у метанолі (15 мл) додавали 10% розчин хлорводневої кислоти/метанол (14 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом години. Після охолодження до кімнатної температури, осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (620 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,37-2,53(4H, м), 2,71-2,86(1H, м), 3,61-3,83(2H, м), 4,34-4,51(1H, м), 5,74-6,02 (2H, м), 7,36(1H, с), 8,13(1H, шс), 9,74(1H, шс), 9,85-9,96(1H, м), 12,89(1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺314.

MS(ESI+), виявили:314.

[0612]

Приклад 146

5 Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2R)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 145, стадія С, вказану у заголовку сполуку (88 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (117 мг), отриманого в Прикладі 145, стадія В, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (175 мг), карбонату цезію (555 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(10 мг), 1,2-диметоксигетану (3 мл), води (1 мл), 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (2 мл) та метанолу (3 мл).

15 ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,38-2,48(4Н, м), 2,72-2,87(1Н, м), 3,61-3,85(2Н, м), 4,36-4,49(1Н, м), 5,76-6,02 (2Н, м), 7,37(1Н, с), 8,12 (1Н, с), 9,62-9,94(2Н, м), 12,88(1Н, шс).

[0613]

Приклад 147

20 Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(піперазин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дитрифторацетату

[0614]

А) Виготовлення ди-трет-бутил 2-[[5-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-іл]карбамоїл]піперазин-1,4-дикарбоксилату

25 Таким же чином як і в Прикладі 123, стадія F, вказану у заголовку сполуку (250 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з метил 3-аміно-5-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксилату (327 мг), отриманого в Прикладі 123, стадія С, 1,4-біс(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-2-карбонової кислоти (496 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (205 мг), триетиламіну (304 мг) та тетрагідрофурану (10 мл).

30 ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,41(9Н, с), 1,57(9Н, с), 2,47(3Н, с), 2,92-3,10(2Н, м), 3,30-3,45(4Н, м), 3,80-3,90(1Н, м), 3,85(3Н, с), 5,24(2Н, с), 7,10-7,20(1Н, м), 7,26-7,40(4Н, м), 7,59(1Н, с), 8,07(1Н, с), 10,76(1Н, шс).

[0615]

В) Виготовлення ди-трет-бутил 2-[6-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піперазин-1,4-дикарбоксилату

35 Таким же чином як і в Прикладі 123, стадія G, вказану у заголовку сполуку (150 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище ди-трет-бутил 2-[[5-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-іл]карбамоїл]піперазин-1,4-дикарбоксилату (250 мг), 2М водного розчину гідроксиду натрію (1 мл), метанолу (5 мл), та гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміді (1,92 г), 1-гідроксибензотріазолу (1,35 г), хлориду амонію (2,14 г), триетиламіну (4,05 г), N,N-диметилформаміді (5 мл), та 2М водного розчину гідроксиду натрію (1 мл), та метанолу (10 мл).

40 ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,41(9Н, с), 1,58(9Н, с), 2,49(3Н, с), 3,20-3,50(4Н, м), 3,85-4,00(2Н, м), 5,07-5,17(1Н, м), 5,27(2Н, с), 7,12-7,20(2Н, м), 7,25-7,40(4Н, м), 7,61(1Н, с), 10,00(1Н, шс).

[0616]

45 С) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-піперазин-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дитрифторацетату

Таким же чином як і в Прикладі 123, стадія H, 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(піперазин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он (90 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище ди-трет-бутил 2-[6-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піперазин-1,4-дикарбоксилату (150 мг), мурашиної кислоти (5 мл), та 20% гідроксиду паладію на вуглеці (20 мг). Суміш розчиняли у трифтороцтовій кислоті (5 мл), концентрували при пониженому тиску, та залишок кристалізували з діетиловим етером з одержанням вказаної у заголовку сполуки (35 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

55 ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,47(3Н, с), 3,05-3,12 (1Н, м), 3,90-4,01(4Н, м), 4,22-4,32 (1Н, м), 5,20-5,25(1Н, м), 7,44(1Н, с), 8,26(1Н, с).

[0617]

Приклад 148

Виготовлення 2-(2-азабіцикло[2,1,1]гекс-1-іл)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он гідрохлориду

[0618]

А) Виготовлення трет-бутил 1-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[2,1,1]гексан-2-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (180 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (327 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2,1,1]гексан-1-карбонової кислоти (455 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (273 мг), триетиламіну (202 мг) та тетрагідрофурану (10 мл), та 2М водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) та метанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,02 (9H, шс), 1,70(2H, дд, J=4,5,1,7 Гц), 1,97(2H, шс), 2,64(1H, т, J=2,9 Гц), 3,34-3,38(2H, м), 7,19(1H, с).

[0619]

В) Виготовлення 2-(2-азабіцикло[2,1,1]гексан-1-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он гідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (98 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил 1-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[2,1,1]гексан-2-карбоксилату (150 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (270 мг), карбонату цезію (290 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(18 мг), 1,2-диметоксиетану (10 мл), води (1 мл), та 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (2 мл) та метанолу (10 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,80-1,92 (2H, м), 2,47(3H, с), 2,68-2,82 (2H, м), 2,92-3,02 (1H, м), 3,28-3,40(2H, м), 7,42 (1H, с), 8,12 (1H, с), 9,95(2H, шс).

[0620]

Приклад 149

Виготовлення 2-[(циклопентиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0621]

А) Виготовлення трет-бутил [(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)метил]циклопентилкарбамату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (620 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (431 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-циклопентилгліцину (996 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,531 мл), триетиламіну (0,676 мл) та тетрагідрофурану (5 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (4,88 мл) та етанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,05-2,00(17H, м), 3,63-4,52 (3H, м), 7,57(1H, с), 12,42 (1H, шс).

[0622]

В) Виготовлення 2-[(циклопентиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (242 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил [(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)метил]циклопентилкарбамату (700 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (1,01 г), карбонату цезію (1,07 г), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(67,2 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (4 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,46-1,61(2H, м), 1,66-1,82 (4H, м), 1,91-2,06(2H, м), 2,47(3H, с), 3,56-3,73(1H, м), 4,24(2H, кд), 7,39(1H, с), 8,11(1H, с), 9,63(2H, шс).

[0623]

Приклад 150

Виготовлення 2-[(1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0624]

А) Виготовлення трет-бутил (1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-5-гідрокси-3-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (87 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з трет-бутил (1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату отриманого в Прикладі 142, стадія В (100 мг), >99,9%ее, фракцію елюювали сумішшю гексан/етанол (200/800), час затримки 8,9 хв.) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (139 мг), карбонату натрію (72 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(18 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,10-1,49(1H, м), 1,88-2,23(2H, м), 2,37-2,48(3H, м), 2,57-2,67(1H, м), 4,00-4,12 (1H, м), 4,24-4,40(1H, м), 4,78-4,93(1H, м), 5,01-5,17(1H, м), 7,32-7,55(1H, м), 7,77-8,36(1H, м), 11,98-12,43(1H, м), 12,80-13,12 (1H, м).

[0625]

В) Виготовлення 2-[(1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 108, вказану у заголовку сполуку (50 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-5-гідрокси-3-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (86 мг), отриманого в Прикладі 150, стадія А та метанолу (2,0 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (0,436 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,39-1,51(1H, м), 1,62-1,72 (1H, м), 1,78-1,88(1H, м), 2,01-2,15(1H, м), 2,46(3H, с), 2,89-2,99(1H, м), 4,00-4,13(1H, м), 4,29-4,42 (1H, м), 4,93-5,01(1H, м), 7,35(1H, с), 8,08(1H, с), 8,53-8,71(1H, м), 9,46-9,65(1H, м), 12,91-13,04(1H, м).

[0626]

Приклад 151

Виготовлення 2-(циклопентилметил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону [0627]

А) Виготовлення 5-бром-3-[(циклопентилацетил)аміно]тіофен-2-карбоксаміду

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія А, вказану у заголовку сполуку (290 мг) одержували у вигляді жовтої олії з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (200 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та циклопентилоцтової кислоти (0,113 мл) та О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфату (413 мг) та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,316 мл) та N,N-диметилформаміду (2,0 мл).

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ 1,13-1,30(2H, м), 1,60(4H, с), 1,81-1,94(2H, м), 2,24-2,38(1H, м), 2,39-2,45(2H, м), 5,42 (2H, шс), 8,28(1H, с), 10,86(1H, шс).

[0628]

В) Виготовлення 6-бром-2-(циклопентилметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

До 5-бром-3-[(циклопентилацетил)аміно]тіофен-2-карбоксаміду (290 мг) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (1,75 мл) та етанол (3,0 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 2 годин. Реакційну систему нейтралізували 1М хлорводневою кислотою при 0°C. Додавали воду (2 мл), та осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (165 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,12-1,28(2H, м), 1,42-1,75(6H, м), 2,24-2,35(1H, м), 2,60(2H, д, J=7,6 Гц), 7,57(1H, с), 12,52 (1H, шс).

[0629]

С) Виготовлення 2-(циклопентилметил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (57 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 6-бром-2-(циклопентилметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (160 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (315 мг), карбонату натрію (162 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(42 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,09-1,32 (2H, м), 1,40-1,78(6H, м), 2,25-2,40(1H, м), 2,45(3H, шс), 2,61(2H, д, J=7,4 Гц), 7,34(1H, с), 7,73-8,37(1H, м), 12,26(1H, шс), 12,95(1H, шс).

[0630]

Приклад 152

Виготовлення етил {2-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл}ацетату

[0631]

А) Виготовлення етил {2-[6-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл}ацетату

Суміш 6-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-(піролідин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (391 мг), отриманого в Прикладі 124, стадія С, етил 2-бромацетату (184 мг), N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (258 мг) та N,N-диметилформаміду (5 мл) перемішували при 60°C протягом 2 годин. Додавали етилацетат (50 мл) та воду (50 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином

(20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (140 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

5 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,26(3H, т, J=7,2 Гц), 1,73-2,12 (3H, м), 2,35-2,57(1H, м), 2,49(3H, с), 2,84(1H,td,J=9,2,6,6 Гц), 3,28-3,41(1H, м), 3,41-3,64(2H, м), 4,04(1H, дд, J=9,5,4,1 Гц), 4,18(2H,к,J=7,2 Гц), 5,27(2H, с), 7,16(1H, с), 7,24-7,47(5H, м), 7,62 (1H, с), 10,52 (1H, шс).

[0632]

10 В) Виготовлення етил {2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл}ацетату

Таким же чином як і в Прикладі 123, стадія Н, вказану у заголовку сполуку (13 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище етил {2-[6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл}ацетату (40 мг), гідроксиду паладію (10 мг), та мурашиної кислоти (5 мл).

15 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,27(3H, т, J=6,9 Гц), 1,73-2,14(3H, м), 2,39-2,54(1H, м), 2,55(3H, с), 2,84(1H,td,J=9,2,6,6 Гц), 3,36(1H,ddd,J=8,9,6,7,2,5 Гц), 3,42-3,64(2H, м), 4,05(1H, дд, J=9,4,4,1 Гц), 4,19(2H,к,J=7,1 Гц), 7,22 (1H, с), 7,83(1H, с).

[0633]

Приклад 153

20 Виготовлення 2-(декагідроізохінолін-1-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0634]

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, трет-бутил 1-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)октагідроізохінолін-2 (1H)-карбоксилат (180 мг) у виді безбарвної твердої речовини одержували з 3-аміно-5-бромтіюфен-2-карбоксаміду (0,22 г), отриманого в Прикладі 1, стадія D, 2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2,1,1]гексан-1-карбонової кислоти (0,57 г), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,27 г), триетиламіну (0,20 г) та тетрагідрофурану (10 мл), та 2М водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) та метанолу (5 мл). Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, 2-(декагідроізохінолін-1-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он гідрохлорид одержували з вищеотриманої сполуки, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (270 мг), карбонату цезію (290 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(18 мг), 1,2-диметоксиетану (10 мл), води (1 мл), та 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (2 мл) та метанолу (10 мл). Суміш очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (36 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

35 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,21-1,46(8H, м), 1,48-1,70(2H, м), 1,83-1,93(1H, м), 2,13-2,23(1H, м), 2,45(3H, с), 2,65-2,85(2H, м), 3,80-3,90(1H, м), 7,36(1H, с), 8,02 (1H, с).

[0635]

40 Приклад 154

Виготовлення 2-[2-(1-аміноциклопропіл)етил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в нижченаведеному Прикладі 155, стадія G, вказану у заголовку сполуку (18 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 2-(триметилсиліл)етил {1-[2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)етил]циклопропіл}карбамату (57 мг), отриманого в Прикладі 155, стадія F, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (77 мг), карбонату цезію (243 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(4,6 мг), 1,2-диметоксиетану (3 мл), води (0,3 мл) та 10% розчину хлорводневої кислоти/метанол (5 мл).

50 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,71-0,79(2H, м), 0,88-0,96(2H, м), 2,00-2,11(2H, м), 2,45(3H, с), 2,77-2,87(2H, м), 7,33(1H, с), 8,03(1H, шс), 8,34(3H, шс), 12,34(1H, шс).

[0636]

Приклад 155

55 Виготовлення 2-(4-азаспіро[2,4]гепт-5-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0637]

А) Виготовлення етил 2-(диетоксифосфорил)гекс-5-еноату

60 Гібрид натрію (60% в олії, 65,0 г) суспендували в тетрагідрофурані (800 мл) в атмосфері азоту, та етил (диетоксифосфорил)ацетат (200 г) краплями додавали при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після завершення додавання, суміш додатково перемішували на механічний

мішалці протягом 30 хв. 4-Бромбут-1-ен (217 г) краплями додавали до реакційної суміші протягом 30 хв. Реакційну суміш кипятили зі зворотнім холодильником протягом 5 годин, залишали охолонути до кімнатної температури, та гасили додаванням 1М водного розчину хлориду амонію (300 мл). Суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали

5 воду (500 мл) та діетиловий етер (500 мл), та розділяли суміш. Водний шар насичали хлоридом натрію, та суміш екстрагували діетиловим етером (500 мл ×2). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням неочищеного продукту (241,6 г) вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. Продукт

10 використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,21-1,30(9H, м), 1,80-2,15(4H, м), 2,88-2,97(1H, м), 4,05-4,20(6H, м), 4,91-5,01(2H, м), 5,65-5,73(1H, м).

[0638]

В) Виготовлення 1-бут-3-ен-1-ілциклопропанкарбонової кислоти

15 Гідрид натрію (60% в олії, 42 г) суспендували у толуолі (500 мл) в атмосфері азоту, та отриманий вище розчин етил 2-(диетоксифосфорил)гекс-5-еноату (241,6 г) у толуолі (200 мл) краплями додавали при кімнатній температурі протягом години. Додавали каталітичну кількість етанолу (0,6 мл), та реакційну суміш охолоджували до 0°C на крижаній бані. До реакційної суміші за допомогою канюлі додавали оксиран (176,6 г) у колбу, охолоджену сумішню сухий

20 лід/етанол. Крижану баню убрали, та реакційну суміш обережно кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 6 годин. Реакційну суміш гасили обережним додаванням 1М хлориду амонію (500 мл) при 0°C, та суміш тричі екстрагували діетиловим етером (600 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (400 мл), водою (400 мл) та сольовим розчином (400 мл), та висушували над безводним сульфатом натрію.

25 Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержану олію розчиняли у етанолі (500 мл), та додавали водний розчин (500 мл) гідроксиду натрію (90,3 г). Суміш перемішували, та кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 12 години. Після охолодження до кімнатної температури, етанол випаровували при пониженому тиску. Залишок охолоджували, та доводили до рН 1 шляхом додавання краплями концентрованої хлорводневої кислоти підтримуючи температуру на рівні 0°C. З одержаної

30 суспензії тричі екстрагували органічний продукт етилацетатом (400 мл), та об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням неочищеного продукту (88 г) вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтої олії. Продукт

35 використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,92-2,37(4H, м), 3,53-4,22 (4H, м), 5,02-5,06(2H, м), 5,75-5,87(1H, м), 7,81(1H, шс).

[0639]

С) Виготовлення 2-(триметилсиліл)етил (1-бут-3-ен-1-ілциклопропіл)карбамату

40 Неочищений продукт (130,5 г) отриманої вище 1-бут-3-ен-1-ілциклопропанкарбонової кислоти розчиняли в тетрагідрофурані (1300 мл), та суміш охолоджували до 0°C в атмосфері азоту. Послідовно додавали триетиламін (263 мл) та етил хлоркарбонат (152,0 г), та суміш перемішували при 0°C протягом години. До реакційної суміші додавали водний розчин (500 мл) азиду натрію (152 г), та суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Етилацетат (500 мл) та воду (300 мл) додавали до реакційної суміші, та суміш розділяли. Органічний шар розділяли, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у толуолі (1000 мл), та суміш кипятили зі зворотнім холодильником протягом години. 2-(триметилсиліл)етанол (118 г) додавали до реакційної суміші, та суміш додатково кип'ятили зі зворотнім холодильником

50 протягом 6 години. Реакційну суміш розводили етилацетатом (600 мл), та суміш послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, вода та сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку

55 сполуки (148,0 г) у вигляді жовтої олії.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 0,09(9H, м), 0,65-1,00(6H, м), 1,66-1,68(2H, м), 2,18-2,24(2H, м), 4,14(2H, т, J=7,2 Гц), 4,96-5,07(3H, м), 5,83-5,87(1H, м).

[0640]

Д) Виготовлення 2-(триметилсиліл)етил 5-(гідроксиметил)-4-азаспіро[2,4]гептан-4-карбоксилату

До розчину отриманого вище 2-(триметилсиліл)етил (1-бут-3-ен-1-ілциклопропіл)карбамату (120,0 г) у дихлорметані (1000 мл) додавали 3-хлорбензолскарбопероксову кислоту (122,0 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном (500 мл), та суміш послідовно промивали водним розчином тіосульфату натрію (500 мл) та насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (500 мл), та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у оцтовій кислоті, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник випаровували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (127,0 г) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 0,01(9H, c), 0,46-1,71(11H, m), 3,64-3,69(1H, m), 4,06-4,10(3H, m).

[0641]

Е) Виготовлення 4-{{2-(триметилсиліл)етокси}карбоніл}-4-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти

До розчину 2-(триметилсиліл)етил 5-(гідроксиметил)-4-азаспіро[2,4]гептан-4-карбоксилату (42,0 г) отриманого вище у ацетоні (600 мл) додавали реагент Джонса (257 мл). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. та гасили додаванням 2-пропанолу (30 мл). Нерозчинний матеріал відфільтровували. Органічний шар відділяли від фільтрату, та розводили етилацетатом, та суміш промивали водою та сольовим розчином та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням неочищеного продукту (21,0 г) вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтої олії.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 0,01-0,05(9H, m), 0,47-0,96(4H, m), 1,74-1,87(2H, m), 2,03-2,51(4H, m), 4,06-4,50(3H, m), 9,60(1H, c).

[0642]

Ф) Виготовлення 2-(триметилсиліл)етил 5-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-азаспіро[2,4]гептан-4-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія А, вказану у заголовку сполуку (133 мг) одержували одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (221 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, неочищеного продукту (571 мг) одержаної вище 4-{{2-(триметилсиліл)етокси}карбоніл}-4-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти, 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,259 мл), триетиламіну (0,418 мл) та тетрагідрофурану (10 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (3 мл) та етанолу (10 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ -0,15(9H, c), 0,44-0,68(4H, m), 1,20-2,37(6H, m), 3,79-3,95(2H, m), 4,84(1H, dd, J=8,3Гц, 3,6 Гц), 7,61(1H, c), 12,70(1H, шс).

Окрім цього, одержували 2-(триметилсиліл)етил {1-[2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)етил]циклопропіл}карбамат (57 мг). Вважалось, що неочищений продукт вище отриманої 4-{{2-(триметилсиліл)етокси}карбоніл}-4-азаспіро[2,4]гептан-5-карбонової кислоти містить 3-[1-{{2-(триметилсиліл)етокси}карбоніл}аміно]циклопропіл]пропанову кислоту.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ -0,01(9H, c), 0,58(4H, d, J=14,4 Гц), 0,80-0,92 (2H, m), 1,79-1,91(2H, m), 2,62-2,75(2H, m), 3,91-4,02 (2H, m), 7,33(1H, шс), 7,53(1H, c), 12,52 (1H, шс).

[0643]

Г) Виготовлення 2-(4-азаспіро[2,4]гепт-5-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Одержаний вище 2-(триметилсиліл)етил 5-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-азаспіро[2,4]гептан-4-карбоксилат (133 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (174 мг), карбонат цезію (553 мг), 1,2-диметоксиетан (5 мл) та воду (0,8 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(10 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 90°C протягом 30 хв. Реакційну суміш виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням 2-(триметилсиліл)етил 5-{6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}-4-азаспіро[2,4]гептан-4-карбоксилату у вигляді блідо-жовтої білої твердої речовини. До розчину отриманого вище 2-(триметилсиліл)етил 5-{6-

[1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-4-азаспіро[2,4]гептан-4-карбоксилату у метанолі (5 мл) додавали 10% розчин хлорводневої кислоти/метанол (5 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, 2-пропанол (5 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували при 80°C протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури, осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (55 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,82-0,95(2H, м), 1,19-1,36(2H, м), 1,98-2,32 (3H, м), 2,46-4,89(5H, м), 7,38(1H, с), 8,10(1H, с), 9,22 (1H, шс), 10,22 (1H, шс), 12,86(1H, шс).

[0644]

Приклад 156

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-4-піперидин-1-ілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0645]

А) Виготовлення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-піперидин-1-ілпіролідин-1-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 11, стадія А, трет-бутил (2S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-4-піперидин-1-ілпіролідин-1-карбоксилат одержували у вигляді блідо-коричневої аморфної твердої речовини (132 мг) з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (200 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D та 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-піперидин-1-іл-L-проліну (270 мг) та О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфату (413 мг) та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,316 мл) та N,N-диметилформаміду (5,0 мл). До отриманого вище трет-бутил (2S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]-4-піперидин-1-ілпіролідин-1-карбоксилату додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (0,52 мл) та етанол (1,0 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 2 годин. Реакційну систему нейтралізували 1М хлорводневою кислотою при 0°C. Суміш екстрагували етилацетатом, та суміш промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (63 мг) у вигляді блідо-коричневої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ 1,23-2,01(16H, м), 2,21-2,43(1H, м), 2,49-2,74(4H, м), 3,18-3,32 (1H, м), 3,88-4,25(3H, м), 7,27(1H, с).

[0646]

В) Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-4-піперидин-1-ілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, трет-бутил (2S)-2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-4-піперидин-1-ілпіролідин-1-карбоксилат одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (57 мг) з трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-4-піперидин-1-ілпіролідин-1-карбоксилату (60 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (76 мг), карбонату натрію (40 мг), 1,2-диметоксиетану (1,5 мл) та води (0,75 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(10 мг). До розчину отриманого вище трет-бутил (2S)-2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-4-піперидин-1-ілпіролідин-1-карбоксилату у метанолі (1,0 мл) додавали, перемішуючи при кімнатній температурі, 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (0,26 мл). Після змішування реакційну систему нагріваючи при 50°C протягом 3 годин, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, та до залишку додавали етилацетат (1 мл) та насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (0,5 мл). Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат). Одержану блідо-жовту тверду речовину кристалізували з суміші метанол/етилацетат/гексан з одержанням вказаної у заголовку сполуки (19 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,02-1,37(2H, м), 1,51-1,64(1H, м), 1,66-1,91(4H, м), 2,09-2,25(1H, м), 2,25-2,48(6H, м), 2,53-2,64(1H, м), 2,78-2,98(2H, м), 3,16-3,25(1H, м), 3,79-3,91(1H, м), 7,34(1H, с), 8,01(1H, с).

[0647]

Приклад 157

Виготовлення 2-[(1S,5R)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-1-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0648]

A) Виготовлення (4S)-4-(2-хлоретил)-1,3,2-діоксатіолан 2,2-діоксиду

До розчину (2S)-бутан-1,2,4-тріолу (10,0 г) та піридину (15,2 мл) в ацетонітрилі (100 мл) додавали тіоніл хлорид (34,4 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Етилацетат (20 мл) та 0,1М хлор водневу кислоту (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням (4S)-4-(2-хлоретил)-1,3,2-діоксатіолан 2-оксиду у вигляді коричневої олії. Суміш одержаного вище (4S)-4-(2-хлоретил)-1,3,2-діоксатіолан 2-оксиду, періодату натрію (19,6 г), моногідрату хлориду рутенію (172 мг), ацетонітрилу (200 мл) та води (40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Ацетонітрил випаровували при пониженому тиску, та водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (14,2 г) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,87-2,43(2H, м), 3,62-3,87(2H, м), 4,26-5,40(3H, м).

[0649]

B) Виготовлення етил (1S,5R)-2-азабіцикло[3,1,0]гексан-1-карбоксилат гідрохлориду

До суспензії гідриду натрію (3,21 г) у 1,2-диметоксиетані (100 мл) додавали отриманий вище (4S)-4-(2-хлоретил)-1,3,2-діоксатіолан 2,2-діоксид (7,50 г) та етил N-(дифенілметиліден)гліцинат (10,7 г) при 0°C, та суміш перемішували протягом 15 годин в умовах кип'ятіння. Воду (100 мл) додавали до реакційної суміші, та суміш екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію та розчинник випаровували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у діетиловому етері (100 мл), 1М хлор водневої кислоту (48,2 мл) додавали, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Відділений водний шар промивали етилацетатом (100 мл), та розчинник випаровували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у етанолі (50 мл), карбонат калію (5,55 г) додавали, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та 4М розчин хлорводневої кислота/етилацетат (10 мл) додавали до фільтрату. Розчинник випаровували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат (8 мл) та етанол (2 мл), та осаджену тверду речовину збирали фільтруванням та промивали етилацетатом з одержанням вказаної у заголовку сполуки (2,51 г) у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,23(3H, т, J=7,1 Гц), 1,48-1,73(2H, м), 1,90-2,37(3H, м), 2,87-3,02 (1H, м), 3,26-3,40(1H, м), 4,13-4,26(2H, м), 10,22 (2H, шс).

[0650]

C) Виготовлення (1S,5R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[3,1,0]гексан-1-карбонової кислоти

Розчин етил (1S,5R)-2-азабіцикло[3,1,0]гексан-1-карбоксилат гідрохлориду (1,50 г), ди-трет-бутил дикарбонату (1,91 мл) та триетиламіну (2,18 мл) в тетрагідрофурані (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Додавали воду (10 мл) до реакційної суміші, та суміш екстрагували етилацетатом (20 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у етанолі (7 мл), додавали 8М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш підкислювали 6М розчином хлорводневої кислоту (1,5 мл) охолоджуючи на льоду, та осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1,20 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,99(1H, т, J=5,3Гц), 1,40(9H, с), 1,72 (1H, дд, J=8,9,4,7 Гц), 1,77-1,90(1H, м), 1,95-2,06(1H, м), 2,10-2,24(1H, м), 3,22-3,46(1H, м), 3,60(1H,ddd,J=11,0,9,4,6,2 Гц), 12,35(1H, шс).

[0651]

D) Виготовлення трет-бутил (1S,5R)-1-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[3,1,0]гексан-2-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 71, стадія А, вказану у заголовку сполуку (330 мг) одержували у вигляді безбарвної олії з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (321 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, одержаної вище (1S,5R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[3,1,0]гексан-1-карбонової кислоти (495 мг), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,283 мл), триетиламіну (0,503 мл) та тетрагідрофурану (10 мл), 8М водного розчину гідроксиду натрію (1,00 мл) та етанолу (10 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,00-1,51(10H, м), 1,87-2,05(3H, м), 2,17-2,35(1H, м), 3,22-3,31(1H, м), 3,77(1H, td, J=10,4,4,0 Гц), 7,54(1H, с), 12,65(1H, шс).

[0652]

Е) Виготовлення 2-[(1S,5R)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-1-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія С, вказану у заголовку сполуку (145 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище трет-бутил (1S,5R)-1-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[3,1,0]гексан-2-карбоксилату

(301 мг), трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилату (448 мг), карбонату цезію (474 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(29,9 мг), 1,2-диметоксиетану (5 мл), води (0,5 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл) та метанолу (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,77(2H, д, J=7,7 Гц), 2,05-2,30(2H, м), 2,46(3H, с), 2,64-2,76(1H, м), 2,94-3,14(1H, м), 3,33-3,48(1H, м), 7,38(1H, с), 8,12 (1H, с), 9,82 (1H, шс), 10,53(1H, шс).

[0653]

Приклад 158

Виготовлення 2-[1-(2-гідроксиетил)піролідін-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0654]

А) Виготовлення 6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[1-(2-гідроксиетил)піролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Суміш етил {2-[6-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідін-1-іл}ацетату (80 мг), отриманого в Прикладі 152, стадія А, натрію боргідриду (63 мг), тетрагідрофурану (5 мл) та етанолу (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. 1М розчин хлорводневої кислоти (2 мл) додавали до реакційної суміші охолоджуючи на льоду, та суміш нейтралізували 1М водним розчином гідроксиду натрію (2 мл), додавали етилацетат (20 мл) та воду (20 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску та суміш кристалізували з діетиловий етер з одержанням вказаної у заголовку сполуки (73 мг) у вигляді білого порошку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,55-1,74(2H, м), 1,82-2,06(1H, м), 2,07-2,26(1H, м), 2,27-2,47(5H, м), 2,74-2,90(1H, м), 3,17-3,35(1H, м), 3,39-3,59(3H, м), 5,20(2H, с), 7,08(1H, с), 7,18-7,39(5H, м), 7,49(1H, с).

[0655]

В) Виготовлення 2-[1-(2-гідроксиетил)піролідін-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 123, стадія Н, вказану у заголовку сполуку (40 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище 6-[1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл]-2-[1-(2-гідроксиетил)піролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (73 мг), 20% гідроксиду паладію на вуглєці (20 мг), та мурашиної кислоти (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,69-1,98(3H, м), 2,15-2,33(1H, м), 2,58(3H, с), 3,41(1H, шс), 3,45-3,59(1H, м), 3,65(1H, дд, J=9,2,5,1 Гц), 3,98-4,17(4H, м), 4,75(1H, шс), 7,34(2H, с).

[0656]

Приклад 159

Виготовлення 2-[(1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0657]

А) Виготовлення трет-бутил (1R*,3S,4R*,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

До розчину (1R*,3S,4R*,5R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбонової кислоти (352 мг) та триетиламіну (0,190 мл) в тетрагідрофурані (4 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (0,178 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 30 хв. До реакційної системи додавали розчин 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (200 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, в тетрагідрофурані (2 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 18 годин. Воду додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан). До одержаної блідо-жовтої твердої речовини (328 мг) додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (1,81 мл) та етанол (4,0 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 5 годин. Реакційну систему нейтралізували 1М хлорводневою кислотою при 0°C. До реакційної системи додавали воду (2 мл), та осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (274 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,13(5H, c), 1,39(4H, c), 1,47-1,90(2H, м), 2,01-2,21(2H, м), 2,84-2,94(1H, м), 4,02-4,11(1H, м), 4,16-4,30(1H, м), 4,91-5,20(1H, м), 7,64-7,71(1H, м), 12,67(1H, шс).

[0658]

В) Оптичне розрізнення трет-бутил (1R*,3S,4R*,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Трет-бутил (1R,3S,4R,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (274 мг) фракціонували вискоєфективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (800/200), швидкість потоку: 80 мл/хв., температура колонки: 30°C). Трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (130 мг, >99,9%ее, час затримки 5,4 хв.) та трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (127 мг, >99,9%ее, час затримки 7,5 хв.) одержували в умовах вищенаведеної вискоєфективної рідинної хроматографії. Аналіз здійснювали з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AS-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (850/150), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

[0659]

С) Виготовлення трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-3-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (116 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (125 мг, >99,9%ее, час затримки 5,4 хв.), отриманого в Прикладі 159, стадія В та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (173 мг), карбонату натрію (89 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(23 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,14(5H, c), 1,40(4H, c), 1,48-1,87(2H, м), 2,04-2,23(2H, м), 2,46(3H, шс), 2,83-2,95(1H, м), 4,02-4,14(1H, м), 4,16-4,32 (1H, м), 4,89-5,21(1H, м), 7,39-7,51(1H, м), 7,77-8,37(1H, м), 12,38(1H, шс), 12,96(1H, шс).

[0660]

Д) Виготовлення 2-[(1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 108, вказану у заголовку сполуку (66 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-3-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (115 мг), отриманого в Прикладі 159, стадія С та метанолу (2,0 мл), 4М розчину хлорводнева кислота/етилацетат (0,581 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,75-1,98(3H, м), 2,46(3H, c), 2,53-2,64(1H, м), 3,18-3,25(1H, м), 4,20-4,33(2H, м), 4,93-5,19(1H, м), 7,35(1H, c), 8,09(1H, c), 8,62 (1H, шс), 10,04(1H, шс), 12,95(1H, шс).

[0661]

Приклад 160

Виготовлення 2-[(1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0662]

А) Виготовлення трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-3-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (125 мг, >99,9%ее, час затримки 7,5 хв.), отриманий в Прикладі 159, стадія В та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилат (173 мг), карбонат натрію (89 мг), 1,2-диметоксиетан (3,0 мл) та воду (1,5 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(23 мг), та атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном. Реакційну систему перемішували при 100°C протягом 3 годин, та додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (108 мг) у виді блідно-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,14(5H, c), 1,40(4H, c), 1,50-1,87(2H, м), 2,04-2,23(2H, м), 2,39-2,48(3H, м), 2,86-2,95(1H, м), 4,03-4,12 (1H, м), 4,18-4,32 (1H, м), 4,92-5,18(1H, м), 7,37-7,49(1H, м), 7,82-8,33(1H, м), 12,29-12,47(1H, м), 12,88-13,02 (1H, м).

[0663]

В) Виготовлення 2-[(1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

До розчину трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-3-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (105 мг), отриманого в Прикладі 160, стадія А, у метанолі (2,0 мл) додавали 4М розчин хлорводнева кислота/етилацетат (0,53 мл) при кімнатній температурі перемішуючи. Реакційну систему перемішували нагріваючи при 50°C протягом 30 хв., та осад збирали фільтруванням та промивали етилацетатом з одержанням вказаної у заголовку сполуки (65 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,71-2,00(3H, м), 2,46(3H, c), 2,51-2,61(1H, м), 3,18-3,27(1H, м), 4,17-4,33(2H, м), 4,93-5,19(1H, м), 7,35(1H, c), 8,09(1H, c), 8,63(1H, шс), 9,88(1H, шс), 12,92 (1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺346.

MS(ESI+), виявили:346.

[0664]

Приклад 161

Виготовлення 2-[(2S)-піперидин-2-іл]-6-[5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он гідрохлориду

[0665]

Трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (1,41 г), отриманий в Прикладі 83, стадія В, [3-(трифторметил)-1-тритіл-1Н-піразол-4-іл]боронова кислота (1,72 г), карбонат натрію (902 мг), етанол (15 мл) та воду (3 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (197 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 80°C протягом 15 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил (2S)-2-{4-оксо-6-[3-(трифторметил)-1-тритіл-1Н-піразол-4-іл]-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}піперидин-1-карбоксилату у вигляді безбарвної олії. До розчину отриманого вище трет-бутил (2S)-2-{4-оксо-6-[3-(трифторметил)-1-тритіл-1Н-піразол-4-іл]-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}піперидин-1-карбоксилату у метанолі (4 мл) додавали 4М розчин хлорводнева кислота/етилацетат (1 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 15 годин. Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (530 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,47-1,93(5H, м), 2,23-2,36(1H, м), 2,95-3,11(1H, м), 3,28-3,34(1H, м), 4,22-4,34(1H, м), 7,39(1H, c), 8,64(1H, c), 9,13(1H, шс), 9,78(1H, шс), 13,04(1H, шс), 14,30(1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺370.

MS(ESI+), виявили:370.

[0666]

Приклад 162

Виготовлення 6-(5-етил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0667]

А) Виготовлення N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонаміду

Піразол (12 г) розчиняли в тетрагідрофурані (200 мл), додавали гідрид натрію (60% в олії, 8,46 г) при 0°C перемішуючи в атмосфері азоту. Через 20 хв. краплями додавали диметилсульфамойл хлорид (17 мл), та суміш додатково перемішували при тій самій температурі протягом години, та при кімнатній температурі протягом години. Реакційну суміш виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (400 мл), суміш екстрагували етилацетатом (400 мл), та екстракт висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (25,3 г) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 2,95(6H, c), 6,40(1H, м), 7,75(1H, м), 7,99(1H, д, J=2,7 Гц).

[0668]

В) Виготовлення 5-етил-N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонаміду

Отриманий вище N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонамід (25,3 г) розчиняли в тетрагідрофурані (200 мл), та суміш охолоджували до -78°C. Перемішуючи краплями додавали 1,6 М розчин n-бутиллітію/гексан (99 мл). Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 30 хв. та краплями додавали йодетан (12,8 мл). Реакційну суміш додатково перемішували протягом 30 хв., та залишали нагрітись до кімнатної температури. Через 1 годину, з огляду на те, що перемішування ставало важким внаслідок утворення осаду, додавали тетрагідрофуран (200 мл) для розчинення осаду. Після змішування протягом 2 годин, реакційну суміш виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (600 мл), та суміш екстрагували двічі етилацетатом (400 мл), та об'єднані екстракти висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (19,8 г) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,30(3H, т, J=7,8 Гц), 2,94(2H, дд, J=15,0 Гц, 7,5 Гц), 3,03(6H, c), 6,13(1H, шс), 7,55(1H, шс).

[0669]

С) Виготовлення 4-бром-5-етил-N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонаміду

Отриманий вище 5-етил-N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонамід (19,8 г) розчиняли в тетрагідрофурані (300 мл), та додавали 1-бромпіролідін-2,5-діон (20,8 г). Суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, та залишок виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували етилацетатом (400 мл). Екстракт промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (26,2 г) у вигляді жовтої олії.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,24(3H, т, J=7,5 Гц), 2,97(2H, дд, J=15,0 Гц, 7,8 Гц), 3,06(6H, c), 7,54(1H, c).

[0670]

D) Виготовлення 5-етил-N,N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-сульфонаміду

Отриманий вище 4-бром-5-етил-N,N-диметил-1H-піразол-1-сульфонамід (13,0 г), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (12,3 г), ацетат калію (13,6 г) та 1,2-диметоксиетан (300 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(3,76 г), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 90°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та нерозчинний матеріал відфільтровували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали розчин 1:1 етилацетат/гексан, та нерозчинний матеріал відфільтровували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан). Фракцію концентрували при пониженому тиску, та одержаний залишок залишати постояти при кімнатній температурі протягом ночі. Осад збирали фільтруванням, та промивали гексаном з одержанням вказаної у заголовку сполуки (6,32 г) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,25(3H, т, J=7,5 Гц), 1,31(12H, c), 3,03(6H, c), 3,17(2H, дд, J=15,0, 7,5 Гц), 7,75(1H, c).

[0671]

Е) Виготовлення 6-(5-етил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлориду

Одержаний вище 5-етил-N,N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-сульфонамід (658 мг), трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (414 мг), отриманий в Прикладі 83, стадія В, карбонат цезію (1,96 г), 1,2-диметоксиетан (6 мл) та воду (2 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(37 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 90°C протягом години. Реакційну суміш виливали у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, та суміш екстрагували 3:1 етилацетат/тетрагідрофуран. Одержаний органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил (2S)-2-[6-[1-(диметилсульфамойл)-5-етил-1Н-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини. До розчину отриманого вище трет-бутил (2S)-2-[6-[1-(диметилсульфамойл)-5-етил-1Н-піразол-4-іл]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату у метанолі (10 мл) додавали 10% розчин хлорводнева кислота/метанол (8 мл), та суміш перемішували при 50°C протягом години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали етилацетат (10 мл). Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (136 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,25(3H, т, J=7,6 Гц), 1,50-1,92 (5H, м), 2,24-2,33(1H, м), 2,87(2H,к,J=7,6 Гц), 2,96-3,11(1H, м), 3,29-3,40(1H, м), 4,15-4,29(1H, м), 7,32 (1H, с), 8,09(1H, с), 9,06-9,22 (1H, м), 9,40-9,52 (1H, м), 12,82 (1H, шс).

[0672]

Приклад 163

Виготовлення 2-{2-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл}ацетаміду

[0673]

А) Виготовлення 2-{2-[6-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл}ацетаміду

Суміш етил {2-[6-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл}ацетату (80 мг), отриманого в Прикладі 152, стадія А, 2М водного розчину гідроксиду натрію (1 мл) та метанолу (5 мл) перемішували при 60°C протягом 2 годин. 1М Хлорводневу кислоту (2 мл) додавали до реакційної суміші охолоджуючи на льоду, додавали етилацетат (20 мл) та води (20 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у N,N-диметилформаміді (2 мл), додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (675 мг), 1-гідроксибензотріазол (397 мг), хлорид амонію (628 мг) та триетиламін (1,19 г), та суміш перемішували при 80°C протягом 18 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (20 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (60 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,81-2,04(2H, м), 2,26-2,69(2H, м), 2,50(3H, с), 2,91-3,04(1H, м), 3,19(1H,д,J=16,4 Гц), 3,48(1H,д,J=16,4 Гц), 3,62 (1H, шс), 3,84(1H, дд, J=9,0,6,2 Гц), 5,28(2H, с), 5,58(2H, шс), 7,12-7,24(2H, м), 7,24-7,47(4H, м), 7,65(1H, с), 8,13(1H, шс).

[0674]

В) Виготовлення 2-{2-[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл}ацетамідо

Таким же чином як і в Прикладі 123, стадія Н, вказану у заголовку сполуку (22 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з одержаного вище 2-{2-[6-(1-бензил-3-метил-

1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл]ацетаміду (60 мг), 20% гідроксиду паладію на вуглеці (20 мг), та мурашиної кислоти (5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,75-2,07(4H, м), 2,43(3H, с), 2,56-2,70(1H, м), 2,88-3,05(1H, м), 3,15-3,25(2H, м), 3,72 (1H, шс), 7,19(1H, шс), 7,32-7,41(2H, м), 7,84(1H, шс).

5 [0675]

Приклад 164

Виготовлення 2-[(2R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он трифторацетату

[0676]

10 A) Виготовлення трет-бутил 4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-карбоксилату

До перемішаного розчину 2-піперидин-4-ілетанолу (5,0 г), води (12 мл) та 2-метилпропан-2-олу (9 мл) додавали гідроксид натрію (1,6 г) при 0°C, та реакційну систему перемішували протягом 30 хв. Ди-трет-бутил дикарбонат (8,5 г) додавали маленькими порціями, та реакційну систему перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну систему виливали у воду (100 мл), та суміш екстрагували етилацетатом (200 мл). Екстракт промивали водою та сольовим розчином, та концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки (8,8 г).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,19-1,23(2H, м), 1,50(9H, с), 1,59-1,61(6H, м), 2,68-2,72 (2H, м), 3,68-3,73(2H, м), 4,08(2H, с).

[0677]

20 B) Виготовлення трет-бутил 4-(2-охоетил)піперидин-1-карбоксилату

До розчину піридиніум хлорхромату (125,0 г) та натрію ацетату (48,0 г) у дихлорметані (300 мл) додавали розчин трет-бутил 4-(2-гідроксиетил)піперидин-1-карбоксилату (89,0 г) у дихлорметані (150 мл) при 0°C. Реакційну систему перемішували при 25°C протягом 3 годин, додавали діетиловий етер (300 мл), та нерозчинний матеріал збирали фільтруванням хроматографією на силікагелевій колонці, та промивали діетиловим етером (1000 мл) та сумішшю дихлорметан/діетиловий етер (1000 мл). Фільтрат концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки (60,0 г).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,18-1,22 (2H, м), 1,46(9H, с), 1,68-1,72 (2H, м), 2,08-2,10(1H, м), 2,38-2,42 (2H, м), 2,73-2,77(2H, м), 4,06-4,10(2H, м), 9,78(1H, с).

30 [0678]

C) Виготовлення трет-бутил 4-(2-суапо-2-гідроксиетил)піперидин-1-карбоксилату

До розчину трет-бутил 4-(2-охоетил)піперидин-1-карбоксилату (60 г) у діетиловому етері (150 мл) додавали розчин ціаніду натрію (32,4 г) у воді (100 мл) та концентрували хлорводневою кислотою (55 мл) маленькими порціями при 0°C. Реакційну систему перемішували протягом 4 годин, та органічний шар промивали сольовим розчином, висушували, та концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки (67,0 г).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,20-1,24(2H, м), 1,50(9H, с), 1,79-1,83(5H, м), 2,70-2,74(2H, м), 3,50-3,54(1H, м), 4,11-4,15(2H, м), 4,56-4,60(1H, м).

[0679]

40 D) Виготовлення трет-бутил 4-{2-суапо-2-[(метилсульфоніл)оху]етил}піперидин-1-карбоксилату

До розчину трет-бутил 4-(2-суапо-2-гідроксиетил)піперидин-1-карбоксилату (67,0 г) та триетиламіну (35,0 г) у дихлорметані (500 мл) повільно додавали розчин метансульфоніл хлорид (36,3 г) у дихлорметані (200 мл). Реакційну систему перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, та додавали до крижаної води (300 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки (80,0 г).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,18-1,22 (2H, м), 1,48(9H, с), 1,73-1,77(3H, м), 1,93-1,97(1H, м), 2,03-2,07(1H, м), 2,72-2,76(2H, м), 3,23(3H, с), 4,13-4,15(2H, м), 5,27-5,29(1H, м).

[0680]

50 E) Виготовлення 1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонітрилу

До розчину трет-бутил 4-{2-суапо-2-[(метилсульфоніл)оху]етил}піперидин-1-карбоксилату (80,0 г) у дихлорметані (200 мл) додавали розчин трифтороцтової кислоти (137,0 г) у дихлорметані (200 мл), та реакційну систему перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну систему концентрували, ацетонітрил (200 мл) додавали до залишку, та триетиламін (98,0 г) повільно додавали при 0°C. Суміш концентрували, залишок розводили дихлорметаном, та суміш промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (13,0 г) у вигляді жовтої олії.

60

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,58-1,62 (3H, м), 1,80-1,84(3H, м), 2,00-2,02 (1H, м), 2,88-2,92 (3H, м), 3,23-3,27(1H, м), 3,86-3,90(1H, м).

[0681]

F) Виготовлення гідрохлориду (2R)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонової кислоти

Таким же чином як в документі Mi, Y.; Corey, E.J. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 2515-2516), спосіб оптичного розрізнення діасетереомерів використовували для синтезу вказаної у заголовку сполуки. Тобто, до розчину 1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонітрилу (20,0 г) у метанолі (100 мл) повільно додавали розчин (+)-винної кислоти (22,0 г) у метанолі (100 мл) при 0°C. Реакційну систему перемішували протягом 90 хв., та концентрували, та отриману тверду речовину кристалізували 4 рази з метанолу. Осад відфільтровували, та фільтрат концентрували. До залишку додавали воду (150 мл), та гідрокарбонат натрію додавали для доведення до pH 8. Суміш екстрагували дихлорметаном (200 мл ×3), та екстракт промивали сольовим розчином, висушували, та концентрували. Одержану білу тверду речовину (15,0 г) розчиняли у метанолі (100 мл), та розчин (-)-винної кислоти (16,5 г) у метанолі (100 мл) повільно додавали при 0°C. Реакційну систему перемішували протягом 90 хв., та концентрували, та отриману тверду речовину кристалізували 4 рази з метанолу з одержанням (-)-тартрату (2R)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонітрилу (4,0 г, >90%еє). До отриманої твердої речовини додавали воду (50 мл), та гідрокарбонат натрію додавали для доведення до pH 8. Суміш екстрагували дихлорметаном (100 мл ×3), та екстракт промивали сольовим розчином, висушували, та концентрували. Одержану білу тверду речовину (1,75 г) розчиняли у концентрованій хлорводневій кислоті (50 мл), та реакційну суміш кипятили зі зворотнім холодильником протягом ночі. Після концентрування, до залишку повільно додавали розчин гідроксиду натрію (1,04 г) у воді (10 мл) при 0°C. Суміш концентрували, додавали концентровану хлорводневу кислоту (5 мл), та суміш знову концентрували. Одержану білу тверду речовину екстрагували метанолом (10 мл). Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки (0,80 г).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 1,68-1,72 (4H, м), 1,88-1,92 (1H, м), 2,13-2,17(2H, м), 3,32-3,36(4H, м), 4,43(1H, т, J=9,6 Гц), 9,89(1H, с), 14,15(1H, шс).

[0682]

G) Виготовлення 2-[(2R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-бромтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

До розчину 3-аміно-5-бромтієфен-2-карбоксаміду (200 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, гідрохлориду (2R)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонової кислоти (173 мг), та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (0,395 мл) у N,N-диметилформаміді (4,0 мл) додавали O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (413 мг) при 0°C, та реакційну систему перемішували при 70°C протягом 20 годин. Воду додавали до реакційної суміші, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням суміші (2R)-N-(5-бром-2-карбамоїлтієфен-3-іл)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду та вказаної у заголовку сполуки. Змішаний розчин (2R)-N-(5-бром-2-карбамоїлтієфен-3-іл)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду та одержаної вище вказаної у заголовку сполуки, та етанол (2,0 мл) та 2M водний розчин гідроксиду натрію (1,8 мл) перемішували при 70°C протягом 2 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1M хлорводневою кислотою при 0°C, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (114 мг) у виді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,39-1,52 (2H, м), 1,52-1,66(2H, м), 1,73-1,85(1H, м), 1,85-1,94(1H, м), 2,19-2,32 (1H, м), 2,59-2,77(2H, м), 2,83-2,97(1H, м), 3,03-3,16(1H, м), 3,93-4,01(1H, м), 7,60(1H, с).

[0683]

H) Виготовлення 2-[(2R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он трифторацетату

2-[(2R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-бромтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (110 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (199 мг), карбонат натрію (103 мг), 1,2-диметоксиетан (2,0 мл) та воду (1,0 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргонном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(26 мг), та атмосферу у колбі знову заповнювали аргонном. Реакційну систему перемішували при 100°C протягом 2

годин, додавали сольовий розчин, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували над безводним сульфатом натрію, нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат), та одержану блідо-коричневу тверду речовину (96 мг) кристалізували з етилацетат/гексан з одержанням неочищеного продукту (50 мг) 2-[(2R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. До суспензії неочищеного продукту (50 мг) отриманого вище 2-[(2R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону у N,N-диметилформаміді (1,0 мл) додавали триетиламін (0,020 мл) та ди-трет-бутил дикарбонат (0,034 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували над безводним сульфатом натрію, нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням трет-бутил 4-{2-[(2R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-3-метил-1H-піразол-1-карбоксилату (положення Вос на піразольному кільці є невизначеним) у виді блідно-жовтої твердої речовини (22 мг). До отриманого вище трет-бутил 4-{2-[(2R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-3-метил-1H-піразол-1-карбоксилату додавали воду (0,50 мл) та трифтороцтову кислоту (51,6 мг), та реакційну систему перемішували при 90°C протягом 30 хв. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску, та залишок промивали метанолом (2 мл) та етилацетатом (2 мл) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (4,0 мг) у вигляді оранжевої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,74-1,97(4H, м), 2,06-2,29(2H, м), 2,36-2,48(4H, м), 3,22-3,29(2H, м), 3,42-3,79(2H, м), 4,67-4,81(1H, м), 7,44(1H, с), 7,86-8,29(1H, м), 9,83(1H, шс), 12,68(1H, шс).

[0684]

Приклад 165

Виготовлення 2-(2-азабіцикло[2,1,1]гекс-1-іл)-6-[5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0685]

Таким же чином як і в Прикладі 161, вказану у заголовку сполуку (12 мг) одержували у виді безбарвної твердої речовини з трет-бутил 1-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-2-азабіцикло[2,1,1]гексан-2-карбоксилату (35,0 мг), отриманого в Прикладі 148, стадія А, [3-(трифторметил)-1-третіл-1H-піразол-4-іл]боронової кислоти (71,7 мг), карбонату натрію (22,5 мг), етанолу (5 мл), води (0,5 мл), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (4,90 мг), метанолу (4 мл) та 4М розчину хлорводневої кислоти/етилацетат (1 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,84-1,90(2H, м), 2,72-2,81(2H, м), 2,94-2,99(1H, м), 3,30-3,38(2H, м), 7,43(1H, с), 8,63(1H, с), 9,88-10,26(3H, м), 13,03(1H, шс), 14,26(1H, шс).

[0686]

Приклад 166

Виготовлення 2-циклогексил-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0687]

А) Виготовлення 6-бром-2-циклогексилтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

До змішаного розчину 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (200 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, триетиламіну (0,19 мл) та тетрагідрофурану (4,0 мл) додавали циклогексанкарбоніл хлорид (0,18 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Воду виливали у реакційну систему, суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням 5-бром-3-[(циклогексилкарбоніл)аміно]тіофен-2-карбоксаміду. До отриманого вище 5-бром-3-[(циклогексилкарбоніл)аміно]тіофен-2-карбоксаміду додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (0,90 мл) та етанол (2,0 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 2 годин. Реакційну систему нейтралізували 1М хлорводневою кислотою при 0°C. Додавали воду (2 мл), та осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (252 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,14-1,38(3H, м), 1,44-1,62 (2H, м), 1,63-1,95(5H, м), 2,55-2,67(1H, м), 7,57(1H, с), 12,45(1H, шс).

[0688]

В) Виготовлення 2-циклогексил-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (158 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з 6-бром-2-циклогексилтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

(250 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (492 мг), карбонату натрію (254 мг), 1,2-диметоксиетану (4,0 мл) та води (2,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(65 мг).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,11-1,97(10H, м), 2,45(3H, с), 2,54-2,68(1H, м), 7,35(1H, с), 7,95(1H, шс), 12,20(1H, шс), 12,96(1H, шс).

[0689]

Приклад 167

Виготовлення 2-метил-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0690]

А) Виготовлення 6-бром-2-метилтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 166, стадія А, вказану у заголовку сполуку (131 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (200 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, триетиламіну (0,19 мл), тетрагідрофурану (4,0 мл) та ацетилхлориду (0,096 мл) та 2М водного розчину гідроксиду натрію (0,45 мл) та етанолу (2,0 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,36(3H, с), 7,54(1H, с), 12,55(1H, шс).

[0691]

В) Виготовлення 2-метил-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (74 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 6-бром-2-метилтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (130 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (327 мг), карбонату натрію (169 мг), 1,2-диметоксиетану (3,0 мл) та води (1,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(43 мг).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,36(3H, с), 2,44(3H, с), 7,31(1H, с), 7,98(1H, шс), 12,30(1H, шс), 12,96(1H, шс).

[0692]

Приклад 168

Виготовлення 2-{{(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно}метил}-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

[0693]

Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, 6-бром-2-{{(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно}метил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (160 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (300 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу (191 мг) та карбонату калію (445 мг) та натрію йодиду (16 мг) та N,N-диметилформаміду (5,0 мл). Суміш одержаного вище 6-бром-2-{{(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно}метил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (130 мг), триетиламіну (0,060 мл), ди-трет-бутил дикарбонату (0,100 мл), N,N-диметилпіридин-4-аміну (4,78 мг) та N,N-диметилформаміду (2,0 мл) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Суміш очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням трет-бутил [(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)метил](2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамату (96 мг) у вигляді білої твердої речовини. Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, трет-бутил (2-гідрокси-2-метилпропіл)[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]метил}карбамат (30 мг) одержували у виді блідно-жовтої твердої речовини з отриманого вище трет-бутил [(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)метил](2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамату (95 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (135 мг), карбонату натрію (70 мг), 1,2-диметоксиетану (2,0 мл) та води (1,0 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(18 мг). До розчину отриманого вище трет-бутил (2-гідрокси-2-метилпропіл)[6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]метил}карбамату (30 мг) у метанолі (3,0 мл) додавали та перемішували при кімнатній температурі 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (1,0 мл). Реакційну систему перемішували нагріваючи при 50°C протягом 5 годин, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат), та отриману блідно-жовту тверду речовину кристалізували з суміші метанол/етилацетат з одержанням вказаної у заголовку сполуки (13 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,09(6H, с), 2,41(2H, с), 2,45(3H, с), 3,70(2H, с), 4,38(1H, шс), 7,36(1H, с), 8,01(1H, шс).

[0694]

Приклад 169

Виготовлення 2-[[2-(гідроксиетил)(метил)аміно]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону
[0695]

- 5 А) Виготовлення 6-бром-2-[[2-(гідроксиетил)(метил)аміно]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону
Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія В, вказану у заголовку сполуки (128 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-(хлорметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (300 мг), отриманого в Прикладі 2, стадія А, та 2-(метиламіно)етанолу (0,172 мл) та карбонату калію (445 мг) та натрію йодиду (16 мг) та N,N-диметилформаміду (5,0 мл).

10 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,22 (3H, c), 2,52-2,57(2H, м), 3,50(2H, т, J=5,5 Гц), 3,55(2H, c), 4,63(1H, c), 7,60(1H, c), 12,10(1H, шс).

[0696]

В) Виготовлення 2-[[2-(гідроксиетил)(метил)аміно]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

- 15 Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуки (10 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з 6-бром-2-[[2-(гідроксиетил)(метил)аміно]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (28 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (54 мг), карбонату натрію (28 мг), 1,2-диметоксиетану (1,0 мл) та води (0,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(7 мг).

20 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,24(3H, c), 2,45(3H, c), 2,55(2H, т, J=5,6 Гц), 3,51(2H, т, J=5,6 Гц), 3,55(2H, c), 7,36(1H, c), 7,92 (1H, шс), 12,98(1H, шс).

[0697]

Приклад 170

- 25 Виготовлення 2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он трифторацетату

[0698]

А) Виготовлення гідрохлориду (2S)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонової кислоти

- 30 Таким же чином як в документі мкМі, Y.; Corey, E.J. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 2515-2516), спосіб оптичного розрізнення солі діасетереомерів використовували для синтезу вказаної у заголовку сполуки. Тобто, до розчину 1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонітрилу (20,0 г), отриманого в Прикладі 164, стадія Е, у метанолі (100 мл) повільно додавали розчин (+)-винної кислоти (22,0 г) у метанолі (100 мл) при 0°C. Реакційну систему перемішували протягом 90 хв., та концентрували, та отриману тверду речовину кристалізували 4 рази з метанолу з одержанням (+)-тартрату (2S)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонітрил (3,0 г, >90%єє). До отриманої твердої речовини додавали воду (50 мл), та гідрокарбонат натрію додавали для доведення до рН 8. Суміш екстрагували дихлорметаном (100 мл \times 3), та екстракт промивали сольовим розчином, висушували, та концентрували. Одержану білу тверду речовину (1,4 г) розчиняли у концентрованій хлорводневій кислоті (50 мл), та реакційну суміш кипятили зі зворотнім холодильником протягом ночі. Після концентрування, до залишку повільно додавали розчин гідроксиду натрію (0,83 г) у воді (10 мл) при 0°C. Суміш концентрували, додавали концентровану хлорводневу кислоту (5 мл), та суміш знову концентрували. Одержану білу тверду речовину екстрагували метанолом (10 мл). Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки (1,7 г).

- 45 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,88-1,92 (5H, м), 2,13-2,17(2H, м), 3,32-3,36(4H, м), 4,43(1H, т, J=9,6 Гц), 10,01(1H, c), 14,10(1H, шс).

[0699]

В) Виготовлення 2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-бромтієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

- 50 До розчину 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (600 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, гідрохлориду (2S)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонової кислоти (520 мг), та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-аміну (1,19 мл) у N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (1,24 г) при 0°C, та реакційну систему перемішували при 70°C протягом 20 годин. Воду додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням суміші (2S)-N-(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду та вказаної у заголовку сполуки. Змішаний розчин (2S)-N-(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду та отриманої вище вказаної у заголовку сполуки у етанолі (4,0 мл) та 2М водному розчині гідроксиду натрію (2,7 мл) перемішували при 70°C протягом 2

годин. Реакційну суміш нейтралізували 1М хлорводневою кислотою при 0°C, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній

силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (220 мг) у виді жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,40-1,63(4H, м), 1,73-1,94(2H, м), 2,18-2,30(1H, м), 2,60-2,71(2H, м), 2,83-2,97(1H, м), 3,04-3,17(1H, м), 3,89-4,01(1H, м), 7,60(1H, с).

[0700]

С) Виготовлення 2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он трифторацетату

2-[(2S)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-бромтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (210 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (571 мг), карбонат натрію (196 мг), 1,2-диметоксиетан (4,0 мл) та воду (2,0 мл) поміщали у

колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(252 мг), та атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном. Реакційну систему перемішували при 100°C протягом 2 годин, додавали сольовий розчин, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій

колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням неочищеного продукту (96 мг) 2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону у

виді блідо-коричневої твердої речовини. До суспензії неочищеного продукту (96 мг) 2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он отриманого

вище у N,N-диметилформаміді (1,0 мл) додавали триетиламін (0,039 мл) та ди-трет-бутил дикарбонат (0,065 мл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин, додавали

воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували над безводним сульфатом натрію, нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при

пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням трет-бутил 4-{2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-3-метил-1H-піразол-1-карбоксилату (положення Вос на

піразольному кільці є невизначеним) у виді блідно-жовтої твердої речовини (49 мг). До отриманого вище трет-бутил 4-{2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-6-іл}-3-метил-1H-піразол-1-карбоксилату додавали воду (0,50 мл) та трифтороцтову

кислоту (50,6 мг), та реакційну систему перемішували при 90°C протягом 30 хв. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на

основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням блідо-жовтої твердої речовини. Одержану блідо-жовту тверду речовину очищали високоефективною

рідинною хроматографією {колонка: L-колонка 2 ODS (20 мм i.d.×50 мм л), рухома фаза:0,1% водний розчин трифтороцтової кислоти/0,1% розчин трифтороцтової кислоти ацетонітрил}. Потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску, та залишок кристалізували з

етилацетат/гексан з одержанням вказаної у заголовку сполуки (6 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,70-1,95(4H, м), 2,05-2,25(2H, м), 2,36-2,48(4H, м), 3,21-3,31(2H, м), 3,42-3,56(1H, м), 3,59-3,78(1H, м), 4,57-4,84(1H, м), 7,44(1H, с), 7,81-8,44(1H, м), 9,81(1H, шс),

12,43-13,20(2H, м).

MS(ESI+):[M+H]⁺342.

MS(ESI+), виявили:342.

[0701]

Приклад 171

Виготовлення 2-[(1R*,6R*)-3-азабіцикло[4,1,0]гепт-4-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0702]

А) Виготовлення метил 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пент-4-еноату

Суміш 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пент-4-енової кислоти (20,0 г), карбонату калію (13,2 г) та N,N-диметилформаміду (100 мл) перемішували протягом 15 хв. Суміш охолоджували до 0°C, додавали йодометан (9,2 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

2 годин. Реакційну суміш фільтрували, та залишок промивали етилацетатом. Фільтрат послідовно промивали 5% розчином хлорводневої кислоти та сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та

фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (21,0 г).

^1H -ЯМР(CDCl_3) δ 1,45(9H, c), 2,47-2,58(2H, м), 3,75(3H, c), 4,40(1H,к,J=6,4 Гц), 5,07(1H,д,J=5,6 Гц), 5,13-5,16(2H, м), 5,66-5,74(1H, м).

5 [0703]

В) Виготовлення метил 2-[(трет-бутоксикарбоніл)(проп-2-ен-1-іл)аміно]пент-4-еноату

Розчин отриманого вище метил 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пент-4-еноату (10,5 г) у етанолі (50 мл) охолоджували до -20°C , додавали 3-бромпроп-1-ен (6,1 г) та гідрид натрію (60% в олії, 2,0 г), та суміш перемішували при -20°C протягом 1,5 годин та гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амоній (20 мл). Органічний продукт екстрагували діетиловим етером, та екстракт висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (9,9 г).

10 ^1H -ЯМР(CDCl_3) δ 1,47(9H, c), 2,59-2,75(2H, м), 3,72 (3H, c), 3,79-4,15(3H, м), 5,08-5,36(4H, м), 5,74-5,84(2H, м).

15 [0704]

С) Виготовлення трет-бутил [1-(гідроксиметил)бут-3-ен-1-іл]проп-2-ен-1-ілкарбамату

До суміші метил 2-[(трет-бутоксикарбоніл)(проп-2-ен-1-іл)аміно]пент-4-еноату (5,0 г) отриманого вище та тетрагідрофурану (100 мл) додавали 1М розчин діізобутиллаюміній гідрид/толуол (60 мл) при 0°C , та суміш перемішували при тій самій температурі протягом 15 хв. Реакційну суміш розводили водним розчином тар трату натрію калію, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3,76 г).

20 ^1H -ЯМР(CDCl_3) δ 1,45(9H, c), 2,35-2,37(2H, м), 3,49-3,84(5H, м), 5,01-5,18(4H, м), 5,69-5,87(2H, м).

25 [0705]

Д) Виготовлення 2-[(трет-бутоксикарбоніл)(проп-2-ен-1-іл)аміно]пент-4-ен-1-іл 4-нітробензоату

До суміші одержаного вище трет-бутил [1-(гідроксиметил)бут-3-ен-1-іл]проп-2-ен-1-ілкарбамату (15,0 г), триетиламіну (19,0 г) та дихлорметану (150 мл) додавали N,N-диметилпіридин-4-амін (0,7 г). До суміші краплями додавали розчин 4-нітробензоїлхлориду (14,2 г) у дихлорметані (30 мл), та суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, суміш екстрагували дихлорметаном, та екстракт висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (14,1 г).

30 ^1H -ЯМР(CDCl_3) δ 1,45(9H, c) 2,33-2,38(1H, м) 2,42-2,47(1H, м), 3,73(1H, c), 3,84(1H, c), 4,38-4,52 (3H, м), 5,01-5,16(4H, м), 5,72-5,79(2H, м), 8,19(2H,д,J=8,0Гц), 8,26-8,28(2H, м).

40 [0706]

Е) Виготовлення трет-бутил 2-([(4-нітрофеніл)карбоніл]оху)метил)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату

Розчин отриманого вище 2-[(трет-бутоксикарбоніл)(проп-2-ен-1-іл)аміно]пент-4-ен-1-іл 4-нітробензоату (14,0 г) у бензолі (300 мл) кипятили зі зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 15 хв та охолоджували до 10°C . Реагент Грабса (1,9 г) додавали при 10°C , та реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Додавали диметилсульфоксид (8,6 мл), та суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (11,3 г).

50 ^1H -ЯМР(CDCl_3) δ 1,25-1,33(9H, м), 2,01-2,09(1H, м), 2,51-2,56(1H, м), 3,60-3,64(1H, м), 4,14-4,44(3H, м), 4,75-4,79(1H, м), 5,69-5,77(2H, м), 8,20(2H,д,J=8,4 Гц), 8,25(2H, c).

[0707]

Ф) Виготовлення трет-бутил (1R*,4S*,6R*)-4-([(4-нітрофеніл)карбоніл]оху)метил)-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату

Отриманий вище трет-бутил 2-([(4-нітрофеніл)карбоніл]оху)метил)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (10,0 г) розчиняли у 5% суміші діазометан/діетиловий етер (1,4L), ацетат паладію (689 мг) додавали при 10°C , та суміш перемішували при тій самій температурі протягом 40 хв. Реакційну суміш очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням суміші трет-бутил 2-([(4-нітрофеніл)карбоніл]оху)метил)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату та вказаної у заголовку

60

сполуки. Одержану суміш піддавали повторному реагуванню тричі з одержанням вказаної у заголовку сполуки (8,4 г).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 0,12-0,15(1H, м), 0,69-0,74(1H, м), 0,95-1,02 (2H, м), 1,40(9H, с), 1,80-1,97(2H, м), 3,39-3,43(1H, м), 3,82-3,91(1H, м), 4,24-4,48(3H, м), 8,16-8,20(2H, м), 8,27-8,29(2H, м).

[0708]

G) Виготовлення трет-бутил (1R^{*},4S^{*},6R^{*})-4-(гідроксиметил)-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату

До суміші одержаного вище трет-бутил (1R^{*},4S^{*},6R^{*})-4-({(4-нітрофеніл)карбоніл}оху)метил)-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату (8,2 г), тетрагідрофурану (70 мл), метанолу (70 мл) та води (35 мл) додавали літію гідроксид моногідрат (2,7 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Реакційну суміш розводили сольовим розчином, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3,5 г).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 0,24(1H, шс), 0,61-0,64(1H, м), 0,88-0,92 (2H, м), 1,24-1,29(1H, м), 1,45(9H, м), 1,73(2H, шс), 1,88(1H, шс), 3,47(1H, шс), 3,58-3,61(1H, м), 3,67-3,72 (1H, м), 4,00-4,13(1H, м).

[0709]

H) Виготовлення трет-бутил (1R^{*},4S^{*},6R^{*})-4-форміл-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату
Розчин отриманого вище трет-бутил (1R^{*},4S^{*},6R^{*})-4-(гідроксиметил)-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату (200 мг) та періодинану Деса-Мартіна (450 мг) у дихлорметані (10 мл) перемішували при 0°C протягом 3 годин. Додавали воду (10 мл), та суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (160 мг).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 0,17-0,27(1H, м), 0,67-0,72 (1H, м), 0,85-1,14(2H, м), 1,42-1,48(9H, м), 1,66-1,77(1H, м), 2,27-2,39(1H, м), 3,49-3,89(2H, м), 3,97-4,25(1H, м), 9,52 (1H, с).

[0710]

I) Виготовлення (1R^{*},4S^{*},6R^{*})-3-(трет-бутоксикарбоніл)-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-4-карбонової кислоти

До розчину отриманого вище трет-бутил (1R^{*},4S^{*},6R^{*})-4-форміл-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату (700 мг) у т-бутанолі (20 мл) додавали 2-метилбут-2-ен (0,5 мл), натрію хлорит (367 мг) та 1,67 М водний розчин гідрофосфату натрію (1,67 мл). Реакцію окиснення здійснювали при кімнатній температурі протягом 2 годин та гасили водою. Суміш доводили до pH 4 5% хлорводневою кислотою, та екстрагували діетиловим етером. Екстракт висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/петролейний етер) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (562 мг).

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 0,07-0,17(1H, м), 0,56-0,62 (1H, м), 0,88-0,97(1H, м), 1,31-1,39(9H, м), 1,72-1,76(1H, м), 2,16-2,31(1H, м), 3,33-3,38(2H, м), 3,52-3,63(1H, м), 4,02-4,21(1H, м).

[0711]

J) Виготовлення трет-бутил (1R^{*},6R^{*})-4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату

Таким же чином як і в Прикладі 82, стадія A, вказану у заголовку сполуку (310 мг) одержували у виді білої твердої речовини з 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (663 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, одержаної вище (1R^{*},4S^{*},6R^{*})-3-(трет-бутоксикарбоніл)-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-4-карбонової кислоти (1,09 г), 2-метилпропіл хлоркарбонату (0,584 мл), триетиламіну (1,25 мл) та тетрагідрофурану (12 мл), 2М водного розчину гідроксиду натрію (9 мл) та етанолу (12 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,18-1,37(13H, м), 1,87-2,39(2H, м), 3,52-4,59(3H, м), 7,57-7,63(1H, м), 12,63(1H, шс).

[0712]

K) Виготовлення 2-[(1R^{*},6R^{*})-3-азабіцикло[4,1,0]гепт-4-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Таким же чином як і в Прикладі 83, стадія C, вказану у заголовку сполуку (148 мг) одержували у виді білої твердої речовини з трет-бутил (1R^{*},6R^{*})-4-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату (310 мг) одержаного вище, трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-

карбоксилату (448 мг), карбонату цезію (711 мг), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(53 мг), 1,2-диметоксиетану (7,5 мл), води (0,75 мл), 4М розчину хлорводневої кислоти/циклопентилметиловий етер (2 мл) та метанолу (3 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,51-2,27(6H основного, 6H неосновного, м), 2,42-2,47(3H основного, 3H неосновного, м), 3,02-4,03(3H основного, 3H неосновного, м), 7,32 (1H неосновного, с), 7,34(1H основного, с), 8,11-8,12 (1H основного, 1H неосновного, м), 8,99-9,72 (2H основного, 2H неосновного, м), 12,71-12,91(1H основного, 1H неосновного, м). Співвідношення діастереомерів становило 3:2.

[0713]

Приклад 172

Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он гідрохлориду

[0714]

А) Виготовлення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату

Розчин (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-2-карбонової кислоти (37,8 г) в тетрагідрофурані (375 мл) охолоджували до внутрішньої температури 10°C на крижаній бані. Додавали триетиламін (23,0 мл), та суміш перемішували при тій самій температурі протягом 10 хв. До суміші краплями додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (21,4 мл) протягом 30 хв. (внутрішня температура 8-13°C). Крижану баню убрали, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Потім, до реакційної суміші додавали 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (16,6 г), отриманий в Прикладі 1, стадія D, та суміш перемішували при 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, та додавали етилацетат (750 мл) та водний розчин гідрокарбонату натрію (750 мл). Осад збирали фільтруванням, та промивали водою з одержанням неочищеного продукту (18,6 г) трет-бутил (2S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]піперидин-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини. Органічний шар відділяли від материнського розчину, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Об'єднували одержаний жовтий олійний залишок (38 г) та неочищений продукт (18,6 г) отриманого вище трет-бутил (2S)-2-[(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)карбамоїл]піперидин-1-карбоксилату, та додавали етанол (375 мл) та 2М водний розчин гідроксиду натрію (188 мл). Суміш перемішували при 75°C протягом 2 годин, та охолоджували на крижаній бані, та додавали воду (125 мл). Суміш доводили до рН 7 6М хлорводневою кислотою (117 мл) підтримуючи внутрішню температуру на рівні 4-8°C. Реакційну суміш перемішували на крижаній бані протягом 30 хв. та осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (24,8 г) у вигляді білої твердої речовини. Оптична чистота становила 38,7%_{ee}. Аналіз здійснювали з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін (700/300/1), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,09-1,45(11H, м), 1,46-1,58(1H, м), 1,60-1,86(2H, м), 1,98-2,14(1H, м), 3,38-3,53(1H, м), 3,75-3,89(1H, м), 4,89-5,10(1H, м), 7,58(1H, с), 12,64(1H, шс).

[0715]

В) Оптичне розрізнення трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату

Трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (10,1 г, 38,7%_{ee}) фракціонували вискоєфективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін (700/300/1), швидкість потоку: 80 мл/хв., температура колонки: 30°C). Трет-бутил (2S)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (6,59 г, >99,9%_{ee}, час затримки 6,32 хв.) та трет-бутил (2R)-2-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (2,71 г, >99,9%_{ee}, час затримки 8,6 хв.) одержували в умовах вищенаведеної вискоєфективної рідинної хроматографії. Аналіз здійснювали з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін (700/300/1), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

[0716]

С) Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он гідрохлориду

Материнську рідину, одержану шляхом кристалізації у Прикладі 83, стадія D, концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етанол (7 мл), та суміш нагрівали, перемішуючи при 80°C. Додавали воду (0,5 мл), та одержаний розчин поступово охолоджували до кімнатної температури, перемішуючи. Через 2 години, осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (75 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,51-1,92 (5H, м), 2,25-2,33(1H, м), 2,46(3H, с), 2,97-3,10(1H, м), 3,35-3,39(1H, м), 4,16-4,25(1H, м), 7,34(1H, с), 8,00(1H, шс), 9,23(1H, шс), 13,02 (1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺316.

MS(ESI+), виявили:316.

[0717]

Приклад 173

Виготовлення 2-{2-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]етил}-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0718]

До суміші 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксаміду (300 мг), отриманого в Прикладі 1, стадія D, триетиламіну (0,208 мл) та тетрагідрофурану (7,0 мл) додавали 3-хлорпропаноїл хлорид (0,143 мл) та перемішували при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали 2-(метиламіно)етанол (0,542 мл). Реакційну суміш перемішували нагріваючи при 70°C протягом 18 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1М розчином хлорводневої кислоти при 0°C, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням 6-бром-2-{2-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]етил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (405 мг) у вигляді блідно-жовтої твердої речовини. Таким же чином як і в Прикладі 2, стадія С, вказану у заголовку сполуку (22 мг) одержували у вигляді блідо-коричневої твердої речовини з отриманого вище 6-бром-2-{2-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]етил}тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону (50 мг) та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (93 мг), карбонату натрію (48 мг), 1,2-диметоксиетану (1,0 мл) та води (0,5 мл) та комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(12 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,24(3H, с), 2,39-2,48(5H, м), 2,70-2,84(4H, м), 3,46(2H, т, J=6,2 Гц), 4,42 (1H, шс), 7,33(1H, с), 7,67-8,32 (1H, м), 12,15-13,16(2H, м).

[0719]

Приклад 174

Виготовлення 6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону

[0720]

6-(5-Метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он дигідрохлорид (255 мг), отриманий в Прикладі 83, стадія D, суспендували у метанолі (7 мл), та триетиламін (0,28 мл) додавали з одержанням розчину. До суміші додавали основний силікагель (5 г), та перемішували. Розчинник випаровували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (метанол/етилацетат). Потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску, та до одержаного залишку додавали етилацетат (10 мл). Осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (183 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,36-1,62 (4H, м), 1,77-1,94(2H, м), 2,44(3H, с), 2,59-2,69(1H, м), 2,98-3,08(1H, м), 3,60-3,68(1H, м), 7,31(1H, с), 8,00(1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺316.

MS(ESI+), виявили:316.

[0721]

Приклад 175

Виготовлення 2-[(1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он гідрохлориду

[0722]

А) Виготовлення трет-бутил (1R*,3S,4R*,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

До розчину (1R*,3S,4R*,5R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбонової кислоти (2,65 г) та триетиламіну (1,42 мл) в тетрагідрофурані (35 мл) додавали 2-метилпропіл хлоркарбонат (1,34 мл) при 0°C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної системи додавали розчин 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід

(1,88 г), отриманий в Прикладі 1, стадія D, в тетрагідрофурані (10 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 18 годин. Воду додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на основній

силікагелевій колонці (етилацетат/гексан). До одержаної блідо-жовтої твердої речовини додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію (34 мл) та етанол (200 мл), та суміш перемішували при 80°C протягом 8 години. Реакційну систему нейтралізували 1М

хлорводневою кислотою при 0°C. До реакційної системи додавали вода (20 мл), та осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (2,82 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,06-1,45(9H, м), 1,50-1,86(2H, м), 2,01-2,22 (2H, м), 2,83-2,95(1H, м), 4,03-4,13(1H, м), 4,15-4,32 (1H, м), 4,91-5,20(1H, м), 7,57-7,75(1H, м), 12,58-12,76(1H, м).

[0723]
В) Оптичне розрізнення трет-бутил (1R*,3S,4R*,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

Трет-бутил (1R,3S,4R,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (274 мг) фракціонували високоефективною рідинною хроматографією (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм i.d.×500 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (800/200), швидкість потоку: 80 мл/хв., температура колонки: 30°C). Трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (1,39 г, >99,9%ее, час затримки 7,1 хв.) та трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (1,40 г, 99,8%ее, час затримки 14,2 хв.) одержували в умовах вищенаведеної високоефективної рідинної хроматографії. Аналіз здійснювали з використанням високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD-H (4,6 мм i.d.×250 мм л, виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), рухома фаза: гексан/етанол (800/200), швидкість потоку: 1 мл/хв., температура колонки: 30°C, виявлення 220 нм).

[0724]

С) Виготовлення 2-[(1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он гідрохлориду

Трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-3-(6-бром-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (1,40 г, 99,8%ее, час затримки 14,2 хв.), отриманий в Прикладі 175, стадія В, та трет-бутил 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (1,94 г), карбонат натрію (1,00 г), 1,2-диметоксиетан (30 мл) та воду (15 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргонном. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(257 мг), та атмосферу у колбі знову заповнювали аргонном. Реакційну систему перемішували при 100°C протягом години, та додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт висушували над безводним сульфатом натрію, нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-3-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (1,39 г) у виді блідно-жовтої твердої речовини. До розчину отриманого вище трет-бутил (1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-3-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (1,39 г) у метанолі (15 мл) додавали, перемішували при кімнатній температурі, 5% розчин хлорводнева кислота/метанол (15 мл). Реакційну систему перемішували нагріваючи при 50°C протягом 3 годин та реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етанол (15 мл), та повільно додавали воду (2 мл) при 100°C. Розчин охолоджували до кімнатної температури, та осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (826 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,75-1,96(3H, м), 2,46(3H, с), 2,53-2,62 (1H, м), 3,18-3,26(1H, м), 4,19-4,31(2H, м), 4,93-5,18(1H, м), 7,35(1H, с), 8,09(1H, с), 8,64(1H, шс), 9,98(1H, шс), 12,94(1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺346.

MS(ESI+), виявили:346.

[0725]

Приклад 176

Виготовлення 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-ону
[0726]

5 А) Виготовлення 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-піразол-4-іл)етанону

Суміш пентан-2,4-діону (5,01 г) та 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміну (6,26 г) перемішували при 80°C протягом години. Тетрагідрофуран (10 мл) додавали до реакційної суміші, трет-бутилгідрозин гідрохлорид додавали маленькими порціями охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували при 60°C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали етилацетат (100 мл) та воду (100 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (7,47 г) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,67(9H, c), 2,42 (3H, c), 2,77(3H, c), 7,76(1H, c).

[0727]

В) Виготовлення (2Z)-3-хлор-3-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)проп-2-еннітрилу

До N,N-диметилформаміду (12,1 г) додавали оксихлорид фосфору (25,4 г) маленькими порціями охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Туди маленькими порціями додавали отриманий вище 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-піразол-4-іл)етанон (7,47 г) охолоджуючи на льоду, та реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 30 хв. Туди маленькими порціями додавали порошок (11,5 г) гідрохлориду гідроксиламін при 50°C, та реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 30 хв. Крижану воду (200 мл) додавали до реакційної суміші, та суміш нейтралізували 1М водним розчином гідроксиду натрію, та екстрагували етилацетатом (100 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та кристалізували з діетиловий етер з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3,02 г) у вигляді біло-жовтого порошку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,48(3H, c), 5,68(1H, c), 7,82 (1H, c).

[0728]

С) Виготовлення метил 3-аміно-5-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксилату

Суміш (2Z)-3-хлор-3-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)проп-2-еннітрилу (3,08 г), одержаного вище, метилсульфаніл ацетату (2,15 г), гідриду натрію (1,47 г) та N,N-диметилацетаміду (10 мл) перемішували при 60°C протягом 2 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3,57 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,39(3H, c), 3,68(3H, c), 6,53(2H, c), 6,65(1H, c), 7,46-8,26(1H, m), 12,83(1H, шс).

[0729]

D) Виготовлення метил 3-аміно-5-[1-(4-метоксибензил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]тіофен-2-карбоксилату та метил 3-аміно-5-[1-(4-метоксибензил)-5-метил-1Н-піразол-4-іл]тіофен-2-карбоксилату

Суміш одержаного вище метил 3-аміно-5-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксилату (3,50 г), карбонату калію (2,45 г), 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу (2,43 г) та N,N-диметилформаміду (30 мл) перемішували при 100°C протягом 15 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та осаджену тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (4,98 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,29(2H, c), 2,39(1H, c), 3,68-3,75(6H, м), 5,16(1,33H, c), 5,29(0,67H, c), 6,54(2H, c), 6,61-6,67(1H, м), 6,86-6,94(2H, м), 7,10-7,17(0,67H, м), 7,21-7,29(1,33H, м), 7,72(0,33H, c), 8,15(0,67H, c).

[0730]

- 5 Е) Виготовлення метил 3-[(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-илкарбоніл)аміно]-5-[1-(4-метоксибензил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]тіофен-2-карбоксилату та метил 3-[(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-илкарбоніл)аміно]-5-[1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-піразол-4-іл]тіофен-2-карбоксилату

Суміш 1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонової кислоти (488 мг), тіоніл хлориду (5 мл) та N,N-диметилформаміду (23 мг) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин.
 10 Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, та залишок розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл). Суміш метил 3-аміно-5-[1-(4-метоксибензил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]тіофен-2-карбоксилату та метил 3-аміно-5-[1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-піразол-4-іл]тіофен-2-карбоксилату (750 мг) одержаного вище, та додавали N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-амін (0,916 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин.
 15 Етилацетат (20 мл) та воду (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (534 мг) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,31-1,59(4H, м), 1,73-1,87(3H, м), 2,33(2H, c), 2,43(1H, c), 2,55-3,11(4H, м), 3,54-3,66(1H, м), 3,70-3,85(6H, м), 5,18(1,33H, c), 5,31(0,67H, c), 6,84-6,95(2H, м), 7,10-7,32(2H, м), 7,82 (0,33H, c), 8,09-8,15(1H, м), 8,32 (0,67H, c), 11,24(1H, c).

[0731]

- 25 F) Виготовлення N-{2-карбамоїл-5-[1-(4-метоксибензил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]тіофен-3-іл}-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду та N-{2-карбамоїл-5-[1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-піразол-4-іл]тіофен-3-іл}-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду

Суміш метил 3-[(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-илкарбоніл)аміно]-5-[1-(4-метоксибензил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]тіофен-2-карбоксилату та метил 3-[(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-илкарбоніл)аміно]-5-[1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-піразол-4-іл]тіофен-2-карбоксилату (500 мг) одержаного вище, 8M водного розчину гідроксиду натрію (1 мл), та етанолу (7 мл) перемішували при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш нейтралізували 6M розчином хлорводневої кислоти (1,4 мл) охолоджуючи на льоду, та концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлорид амонію (162 мг), триетиламін (0,705 мл) та N,N-диметилформамід (5 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. До реакційної системи додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (235 мг) та 1-гідроксибензотріазол (205 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну систему виливали у воду (10 мл), та суміш екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (316 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,31-1,55(4H, м), 1,71-1,86(3H, м), 2,33(1H, c), 2,41-2,45(2H, м), 2,55-3,05(4H, м), 3,50-3,59(1H, м), 3,70-3,76(3H, м), 5,18(0,67H, c), 5,30(1,33H, c), 6,87-6,96(2H, м), 7,10-7,50(4H, м), 7,72 (0,67H, c), 8,06-8,11(1H, м), 8,17(0,33H, c), 11,85(1H, c).

[0732]

- G) Виготовлення 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-[1-(4-метоксибензил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону та 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-[1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

50 Суміш N-{2-карбамоїл-5-[1-(4-метоксибензил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]тіофен-3-іл}-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду та N-{2-карбамоїл-5-[1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-піразол-4-іл]тіофен-3-іл}-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду (200 мг) одержаного вище, 2M водного розчину гідроксиду натрію (1 мл), та етанолу (3 мл) перемішували при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1M хлорводневою кислотою охолоджуючи на льоду, та суміш екстрагували етилацетатом (20 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (5 мл), та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та тверду речовину збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (142 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,38-3,14(14H, м), 3,72-3,75(3H, м), 3,92 (1H, т, J=8,9 Гц), 5,19(1,8H, с), 5,32 (0,2H, с), 6,88-6,96(1,8H, м), 7,17(0,2H, д, J=8,5 Гц), 7,27(2H, д, J=8,5 Гц), 7,38(0,9H, с), 7,45(0,1H, с), 7,92 (0,1H, с), 8,32 (0,9H, с).

[0733]

5 Н) Виготовлення 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Суміш 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-[1-(4-метоксибензил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону та 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-[1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (120 мг) одержаного вище, трифтороцтової кислоти (3 мл), та метоксибензолу (0,3 мл) перемішували при 70°C протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, та екстрагували змішаним розчинником етилацетат/тетрагідрофуран (20 мл ×3). Органічний шар промивали водою, та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/метанол) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (52 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,35-1,63(4H, м), 1,69-1,81(1H, м), 1,83-1,92 (1H, м), 2,22-2,34(1H, м), 2,46(3H, с), 2,55-2,67(2H, м), 2,79-2,93(1H, м), 3,01-3,15(1H, м), 3,86-3,97(1H, м), 7,44(1H, с), 8,04(1H, с), 12,21(1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺342.

MS(ESI+), виявили:342.

[0734]

Приклад 177

25 Виготовлення 6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он гідрохлориду

[0735]

6-(5-Метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлорид (350 мг), отриманий в Прикладі 145, стадія С, суспендували у етанолі (12 мл), та суміш перемішували нагрівачи при 90°C. Воду (1,6 мл) додавали з одержанням розчину, та розчин охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували при пониженому тиску, метанол (8 мл) додавали до залишку, та суміш перемішували нагрівачи при 65°C. Додавали воду (0,8 мл), та суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (169 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,37-2,53(4H, м), 2,71-2,86(1H, м), 3,62-3,84(2H, м), 4,41(1H, дд, J=11,1,4,5 Гц), 5,77-5,85(1H, м), 5,92-6,01(1H, м), 7,37(1H, с), 7,98(0,6H, шс), 8,31(0,4H, шс), 9,75(1H, шс), 13,06(1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺314.

MS(ESI+), виявили:314.

[0736]

Приклад 178

Виготовлення 2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

[0737]

А) Виготовлення 1-(1-бензил-5-метил-1H-піразол-4-іл)етанону

Суміш пентан-2,4-діону (10,01 г) та 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаміну (12,51 г) перемішували при 80°C протягом години. Тетрагідрофуран (20 мл) додавали до реакційної суміші, бензилгідразин дигідрохлорид (21,46 г) додавали маленькими порціями охолоджуючи на льоду, та суміш перемішували при 60°C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали етилацетат (100 мл) та воду (100 мл), та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (13,53 г) у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,44(3H, с), 2,51(3H, с), 5,31(2H, с), 7,05-7,15(2H, м), 7,18-7,40(3H, м), 7,89(1H, с).

[0738]

60 В) Виготовлення (2Z)-3-(1-бензил-5-метил-1H-піразол-4-іл)-3-хлорпроп-2-еннітрилу

До N,N-диметилформаміду (17,55 г) додавали оксихлорид фосфору (36,8 г) маленькими порціями охолоджуючи на льоду, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Туди маленькими порціями додавали отриманий вище 1-(1-бензил-5-метил-1Н-піразол-4-іл)етанон (12,86 г) охолоджуючи на льоду, та реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 30 хв. Туди маленькими порціями додавали порошок (33,40 г) гідрохлорид гідроксиламіну при 50°C, та реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 30 хв. Крижану воду (200 мл) додавали до реакційної суміші, та суміш нейтралізували 1М водним розчином гідроксиду натрію, та екстрагували етилацетатом (100 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та кристалізували з діетиловий етер з одержанням вказаної у заголовку сполуки (6,71 г) у вигляді блідо-жовтого порошку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,37(3H, c), 5,33(2H, c), 5,57(1H, c), 7,03-7,19(5H, m), 7,73(1H, c).

[0739]

C) Виготовлення метил 3-аміно-5-(1-бензил-5-метил-1Н-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксилату

Суміш одержаного вище (2Z)-3-(1-бензил-5-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-хлорпроп-2-еннітрилу (5,73 г), метилсульфаніл ацетату (2,95 г), гідриду натрію (0,80 г) та N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при 60°C протягом 2 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (6,55 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,33(3H, c), 3,65(3H, c), 5,23(2H, c), 7,04-7,44(6H, m), 7,49(1H, c).

[0740]

D) Виготовлення метил 3-[[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-илкарбоніл]аміно]-5-(1-бензил-5-метил-1Н-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксилату

До розчину гідрохлориду (2S)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонової кислоти (0,62 г), отриманого в Прикладі 170, стадія А у тіонілхлориді (4,93 мл) додавали N,N-диметилформамід (0,038 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну систему концентрували при пониженому тиску, та до залишку додавали метил 3-аміно-5-(1-бензил-5-метил-1Н-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксилат (704 мг), отриманий в Прикладі 178, стадія С, та тетрагідрофуран (7,0 мл). До реакційної суміші додавали N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-амін (0,939 мл) при 0°C, суміш перемішували при 80°C протягом дня, та додавали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт промивали сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (481 мг) у вигляді оранжевої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ 1,43-1,61(4H, m), 1,86-1,99(3H, m), 2,42 (3H, c), 2,71-3,18(4H, m), 3,47-3,58(1H, m), 3,88(3H, c), 5,34(2H, c), 7,09-7,16(2H, m), 7,27-7,38(3H, m), 7,75(1H, c), 8,18(1H, c), 11,35(1H, шс).

[0741]

E) Виготовлення 2-[[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он дигідрохлориду

Змішаний розчинник метил 3-[[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-илкарбоніл]аміно]-5-(1-бензил-5-метил-1Н-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксилату (480 мг), метанолу (15 мл) та 2М водного розчину гідроксиду натрію (3,1 мл) перемішували при 60°C протягом 4 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1М хлорводневою кислотою при 0°C, та концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлорид амонію (2,2 г), триетиламін (5,74 мл) та N,N-диметилформамід (15 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. До реакційної системи додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (1,98 г) та 1-гідроксибензотріазол (1,39 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Воду виливали у реакційну систему, суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт промивали водою та сольовим розчином, та висушували над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням неочищеного продукту (226 мг) (2S)-N-[5-(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-

карбамоїлтіофен-3-іл]-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду у виді жовтої твердої речовини. До неочищеного продукту (2S)-N-[5-(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)-2-карбамоїлтіофен-3-іл]-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду додавали мурашину кислоту (10 мл) та 20% гідроксид паладію на вуглеці (50 мг), та суміш перемішували при 80°C протягом 3 годин в атмосфері водню. Операцію довання 20% гідроксиду паладію на вуглеці (50 мг) та перемішування суміші при 80°C протягом 3 годин повторювали 8 разів в атмосфері водню (загальний час реакції: 27 годин, загальна кількість використаного гідроксиду паладію на вуглеці: 450 мг). Гідроксид паладію на вуглеці видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням біло-жовтої твердої речовини. Одержану біло-жовту тверду речовину очищали високоефективною рідинною хроматографією {колонка: L-колонка 2 ODS (20 мм i.d.×50 мм л), рухома фаза: 0,1% водний розчин трифтороцтової кислоти/0,1% розчин трифтороцтова кислота-ацетонітрил}, та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку (91 мг) додавали етанол (1,0 мл) та 2М водний розчин гідроксиду натрію (0,38 мл), та суміш перемішували при 70°C протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/гексан та метанол/етилацетат) з одержанням білої твердої речовини. До отриманої твердої речовини додавали метанол (2 мл) та 4М розчин хлорводневої кислоти/етилацетат (2 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Осад збирали фільтруванням з одержанням вказаної у заголовку сполуки (57 мг) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,73-1,92 (4H, м), 2,09-2,29(2H, м), 2,37-2,47(4H, м), 3,23-3,39(2H, м), 3,44-3,56(1H, м), 3,61-3,76(1H, м), 4,70-4,81(1H, м), 7,44(1H, с), 8,10(1H, шс), 9,99(1H, шс), 12,72 (1H, шс).

MS(ESI+):[M+H]⁺342.

MS(ESI+), виявили:342.

[0742]

Приклад 179

Виготовлення 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-[5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону [0743]

А) Виготовлення 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)-1-тритіл-1H-піразолу

4-Бром-3-(трифторметил)-1-тритіл-1H-піразол (3,45 г), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (5,75 г), ацетат калію (3,70 г) та N,N-диметилформамід (30 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргонном. Комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(621 мг) додавали, атмосферу у колбі знову заповнювали аргонном, та суміш перемішували при 80°C протягом 15 годин. Етилацетат (50 мл) та воду (50 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (30 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3,81 г) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,23(12H, с), 6,99-7,07(6H, м), 7,36-7,46(9H, м), 7,60(1H, д, J=0,9 Гц).

[0744]

В) Виготовлення 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-бромтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

Суміш гідрохлориду 1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбонової кислоти (2,57 г), тіоніл хлориду (10 мл) та N,N-диметилформаміду (100 мг) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, залишок розчиняли в тетрагідрофурані (30 мл), додавали 3-аміно-5-бромтіофен-2-карбоксамід (2,00 г), отриманий в Прикладі 1, стадія D, та N-етил-N-(1-метилетил)пропан-2-амін (4,74 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Етилацетат (50 мл) та воду (50 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (30 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при пониженому тиску, та залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/гексан) з одержанням N-(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду. Суміш отриманого вище N-(5-бром-2-карбамоїлтіофен-3-іл)-1-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксаміду у

етанолі (10 мл) та 8М водного розчину гідроксиду натрію (3 мл) перемішували при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1М хлорводневою кислотою при 0°C, та концентрували. До залишку додавали метанол (5 мл), нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/метанол) з

5 одержанням вказаної у заголовку сполуки (430 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,40-1,65(4H, м), 1,73-1,94(2H, м), 2,24(1H, дд, J=12,9,7,8 Гц), 2,56-2,74(2H, м), 2,83-2,97(1H, м), 3,05-3,17(1H, м), 3,97(1H, т, J=8,8 Гц), 7,60(1H, с).

[0745]

С) Виготовлення 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-[5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону

10 Одержаний вище 2-(1-Азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-бромтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (400 мг), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)-1-тритіл-1H-піразол (889 мг), карбонат цезію (766 мг), 1,2-диметоксиетан (10 мл) та води (1 мл) поміщали у колбу, та атмосферу у колбі заповнювали аргоном. Додавали комплекс [1,1'-
 15 біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) дихлорид-дихлорметан (1:1)(48,4 мг), атмосферу у колбі знову заповнювали аргоном, та суміш перемішували при 80°C протягом 15 годин. Етилацетат (20 мл) та воду (10 мл) додавали до реакційної суміші, та відділений водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал
 20 відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/метанол) та хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат/метанол), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-[3-(трифторметил)-1-тритіл-1H-
 25 піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону у вигляді безбарвної олії. До розчину отриманого вище 2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-[3-(трифторметил)-1-тритіл-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону у метанолі (4 мл) додавали 4М розчин хлорводневої кислота/етилацетат (4 мл), та суміш перемішували при 60°C протягом 15 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали етилацетат (10 мл) та води (10 мл), та відділений водний шар промивали етилацетатом (10 мл). Одержаний водний шар лугували насиченим
 30 водним розчином гідрокарбонату натрію, та екстрагували етилацетатом (10 мл ×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл) та висушували над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на основній силікагелевій колонці (етилацетат/метанол), та потрібну фракцію концентрували при пониженому тиску з одержанням
 35 вказаної у заголовку сполуки (3,0 мг) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР(CDCI₃) δ 0,72-2,20(7H, м), 2,46-2,64(1H, м), 2,74-3,18(3H, м), 3,80-3,92 (1H, м), 7,42-7,48(1H, м), 7,92 (1H, с).

[0746]

Структурні формули сполук, описаних в Прикладах 1 - 179 показані нижче.

[Таблиця 1-1]

№ Пр.	IUPAC назва	Структура	Сіль
1	2-(2-хлорфеніл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
2	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
3	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-фенілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
4	2-([(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]метил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
5	2-([(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]метил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
6	2-([(3R)-3-гідроксипіролідин-1-іл]метил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
7	2-([(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]метил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
8	2-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		

[0748]

[Таблиця 1-2]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
9	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піперидин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
10	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(морфолін-4-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
11	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-трифтор-ацетат
12	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R)-піролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-трифтор-ацетат
13	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-піролідин-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
14	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(4-фенілпіперазин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
15	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(4-фенілпіперидин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
16	2-[[[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид

[0749]

[Таблиця 1-3]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
17	2-[[(2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
18	2-[[(3S)-3-метоксипіролідин-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
19	2-[[(3R)-3-метоксипіролідин-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
20	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-піролідин-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
21	6-(5-етил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
22	2-[[(2S)-4,4-дифторпіролідин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
23	2-[[(2S,4R)-4-фторпіролідин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
24	2-[[(2S,4S)-4-фторпіролідин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид

[0750]

[Таблиця 1-4]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
25	2-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
26	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[3-(3R)-3-метилпіролідин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
27	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[3-(3S)-3-метилпіролідин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
28	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[3-(трифторметил)піролідин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
29	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[2-(трифторметил)піролідин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
30	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4R)-4-феноксипіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
31	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-морфолін-4-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
32	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(тетрагідрофуран-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		

[0751]

[Таблиця 1-5]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
33	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[(2R)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
34	2-(етоксиметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
35	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[(2S)-2-метилпіролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
36	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1-піролідін-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
37	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[(2S)-піролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
38	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[(3-феноксипіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
39	2-(1,4-діокса-7-азаспіро[4,4]нон-7-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
40	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[(2S,5R)-5-фенілпіролідін-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-гідро-хлорид

[0752]

[Таблиця 1-6]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
41	2-[(диметиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
42	2-[(діетиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
43	2-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
44	2-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
45	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(тіоморфолін-4-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
46	2-[(2R)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
47	2-[(2S)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
48	2-(1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		

[0753]

[Таблиця 1-7]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
49	2-[[бензил(метил)аміно]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
50	2-(3,4-дигідроізохінолін-2 (1H)-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
51	етил 1-[[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]метил]піперидин-3-карбоксилат		
52	1-[[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]метил]-4-фенілпіперидин-4-карбонітрил		
53	2-[(4-ацетил-4-фенілпіперидин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
54	1-[[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]метил]-L-пролін		
55	2-[[3-(диметиламіно)піролідин-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
56	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(4-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		

[0754]

[Таблиця 1-8]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
57	2-{[(1-бензилпіролідін-3-іл)(метил)аміно]метил}-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он		
58	2-[[4-(2-фторфеніл)піперазин-1-іл]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он		
59	етил N-{{6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл}метил}-N-(піридин-2-ілметил)гліцинат		
60	2-[[біс(піридин-3-ілметил)аміно]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он		
61	2-[[4-(дифенілметил)піперазин-1-іл]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он		
62	2-[[{(3,5-диметоксифеніл)аміно]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он		
63	2-[[{(2,4-диметоксифеніл)аміно]метил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он		
64	6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2-фенілтіоморфолін-4-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он		

[0755]

[Таблиця 1-9]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
65	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2-фенілпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
66	2-[[3-(4-метилбензил)піролідін-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
67	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
68	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(((1-(тіофен-2-іл)циклопропіл)метил)аміно)метилтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
69	7-метил-1'--[[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]метил]тетрагідро-5H-спіро[1,3-оксазоло[3,4-a]піразин-1,4'-піперидин]-3-он		
70	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[[3-(фенілсульфоніл)піролідін-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
71	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-піперидин-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
72	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(морфолін-3-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид

[0756]

[Таблиця 1-10]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
73	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3-окспіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
74	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[феніл(піролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
75	2-(3,6-дигідропіридин-1(2H)-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
76	2-[(2S)-5,5-диметилпіролідін-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
77	2-[(2S)-азетидин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
78	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,3aS,7aS)-октагідро-1H-індол-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
79	2-азепан-2-іл-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
80	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3-фенілпіролідін-1-іл)метил]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		

[0757]

[Таблиця 1-11]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
81	2-[[3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідин-1-іл]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
82	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-метилпіролідин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
83	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
84	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-3-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
85	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
86	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-{1-[4-(метилсульфоніл)феніл]піролідин-2-іл}тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
87	2-[(1R*,2S*,5S*)-3-азабіцкло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
88	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1-метилпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид

[0758]

[Таблиця 1-12]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
89	2-[2-(4-фторбензил)піролідин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
90	2-[(бензиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		monotri-фтор-ацетат
91	2-[(1R,3S,4S)-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
92	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4S)-4-метилпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
93	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-піридин-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
94	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-феніл-1-піролідин-1-ілетил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
95	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(E)-2-фенілетеніл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-гідро-хлорид
96	2-(1H-імідазол-1-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		

[0759]

[Таблиця 1-13]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
97	2-[(2,2-диметилпіролідин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
98	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(2-пропілпіролідин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
99	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(8aR)-октагідропіроло[1,2-a]піразин-3-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
100	трет-бутил (2S)-2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піперидин-1-карбоксилат		
101	2-[(2R)-азепан-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
102	2-[(2S)-азепан-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
103	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-2-метилпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
104	2-(3-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-ілметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		

[0760]

[Таблиця 1-14]

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
105	2-[[4-метоксибензил)(1-метилетил)аміно]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
106	трет-бутил (3S)-3-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат		
107	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S*,5R*)-5-фенілпіперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-гідро-хлорид
108	2-[(3S)-2-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
109	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R)-2-метилпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
110	2-[(1S*,2S*,5R*)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
111	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(4R)-1,3-тіазолідин-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
112	2-[(1S,2R,5R)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид

[0761]
(Таблиця 1-15)

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
113	2-[(1R,2S,5S)-3-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
114	2-[(2,5-диметилпіролідин-1-іл)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
115	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
116	2-(7-азабіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-гідро-хлорид
117	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4S)-4-фенілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
118	2-(6,6-диметилморфолін-3-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
119	2-[(1S,3S,5S)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
120	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,4R)-4-фенілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид

[0762]
(Таблиця 1-16)

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
121	2-[аміно(циклогексил)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
122	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
123	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(3aS,6aS)-октагідроциклопента[b]пірол-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
124	2-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
125	2-[(1R*,2S*)-2-аміноциклогексил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
126	2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-карбоксамід		
127	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піролідин-1-ілкарбоніл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
128	2-[(1R*,3S,4R*,5S)-5-фтор-2-азабіцкло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид

[0763]
(Таблиця 1-17)

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
129	2-[(1R*,2R*)-2-аміноциклогексил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
130	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1H-пірол-1-ілметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
131	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-морфолін-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
132	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R*,3R*)-3-фенілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
133	2-[(метиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
134	2-(2-аміно-2-метилпропіл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
135	2-(1-аміно-1-метилетил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
136	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид

[0764]
(Таблиця 1-18)

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
137	2-(2-аміноциклопентил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
138	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(1,3-тіазол-2-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
139	2-(2-аміноциклопентил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
140	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S,3S)-3-метилпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
141	2-(4-гідрокси-4-фенілпіролідин-2-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
142	2-[(1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-5-гідрокси-2-азабікло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
143	2-(піролідин-1-ілметил)-6-[5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
144	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R*,3S*)-3-фенілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-гідро-хлорид

[0765]
(Таблиця 1-19)

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
145	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
146	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2R)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
147	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-піперазин-2-ілтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дитри-фтор-ацетат
148	2-(2-азабіцикло[2,1,1]гекс-1-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-гідро-хлорид
149	2-[(циклопентиламіно)метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
150	2-[(1R,3S,4R,5S) або (1S,3S,4S,5S)-5-гідрокси-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
151	2-(циклопентилметил)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
152	етил {2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл}ацетат		

[0766]
(Таблиця 1-20)

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
153	2-(декагідроізохінолін-1-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
154	2-[2-(1-аміноциклопропіл)етил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
155	2-(4-азаспіро[2,4]гепт-5-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
156	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-4-піперидин-1-ілпіролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
157	2-[(1S,5R)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-1-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
158	2-[1-(2-гідроксиетил)піролідин-2-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
159	2-[(1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
160	2-[(1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид

[0767]
(Таблиця 1-21)

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
161	2-[(2S)-піперидин-2-іл]-6-[5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-гідро-хлорид
162	6-(5-етил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
163	2-{2-[6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідротієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-іл}ацетамід		
164	2-[(2R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		monotri-фтор-ацетат
165	2-(2-азабіцикло[2,1,1]гекс-1-іл)-6-[5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
166	2-циклогексил-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
167	2-метил-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
168	2-[[2-(гідрокси-2-метилпропіл)аміно]метил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		

[0768]
(Таблиця 1-22)

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
169	2-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]метил}-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
170	2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		монотри-фтор-ацетат
171	2-[(1R*,6R*)-3-азабіцикло[4,1,0]гепт-4-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
172	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-гідро-хлорид
173	2-[2-[(2-гідроксиетил)(метил)аміно]етил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
174	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		
175	2-[(1R,3S,4R,5R) або (1S,3S,4S,5R)-5-фтор-2-азабіцикло[2.2.1]гепт-3-іл]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-гідро-хлорид
176	2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл)-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		

[0769]

(Таблиця 1-23)

№ Пр.	IUPAC назва	структура	сіль
177	6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		моно-гідро-хлорид
178	2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1H-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		дигідро-хлорид
179	2-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил)-6-[5-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он		

5 [0770]

Експериментальний Приклад 1: Одержання людського білку MCM2

Нижчеописані способи генетичної інженерії наслідують спосіб, описаний у книзі (Maniatis et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) або спосіб, описаний у протоколі, доданому до реагенту.

10 N термінальний Histagged (гістидинільований) рекомбінантний людський білок MCM2, що відповідає 10 – 294-м амінокислотам N-кінця, клонували у вектор експресії Escherichia coli pET-21. Вектор pET21-НН одержували шляхом вставки наступної синтетичної 6×Histag ДНК

5'-TATGCATCATCATCATCATCACGGATCCCATCATCATCATCATCACTGAGC-3' (SEQ ID NO: 1); та

15 5'-GGCCGCTCAGTGATGATGATGATGATGGGATCCGTGATGATGATGATGATGCA-3' (SEQ ID NO: 2)

у Nde I-Not I сайт pET-21a(+) (Novagen).

Ген Mcm2 (10-294 а.а.), що кодує 10 – 294-у амінокислоти N термінального кінця людського білку MCM2 клонували за допомогою ПЛР, використовуючи синтетичну ДНК

20 5'-CGCGGATCCATGGCATCCAGCCCGGCCCA-3' (SEQ ID NO: 3); та

5'-ATTCTTATGCGGCCGCTCACAGCTCCTCCACCAGAGGCA-3' (SEQ ID NO: 4)

одержану з посиланням на основну послідовність, описану в банку генів під номером: NM_004526, як набір праймерів та бібліотеку ДНК людських сім'яників (TAKARA BIO INC.) як матрицю. Реакцію ПЛР здійснювали за протоколом, доданим до Pyrobest (TAKARA BIO INC.).

25 Одержаний 883 bp фрагмент розщеплювали рестриктазами BamHI та NotI, вставляли у BamHI-NotI сайт pET21-НН, та вставлену основну послідовність підтверджували з одержанням плазміни pET21-ННhMcm2 (10-294). Плазмиду pET21-ННhMcm2 (10-294) вводили у клітинну лінію Escherichia coli BL21(DE3) (American Type Culture Collection).

30 Клітини Escherichia coli з введеною вищезгаданою плазмідною, культивували у ЛБ середовищі (1% триптон, 0,5% екстракт дріжджів, 0,5% хлорид натрію), що містило 50 мг/л ампіциліну, та експресію MCM2 викликали додаванням 1 м IPTG протягом годин. Клітини Escherichia coli, що експресували MCM2, збирали центрифугуванням (6000 об./хв., 10 хв.), промивали фосфатним буфером, та кріоконсервували при -80°C. Вищенаведені кріоконсервовані клітини Escherichia coli відтаювали на льоду, та суспендували у повному EDTA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)-насиченому буфері А (25 мМ тріс-гідрохлорид (pH 7,4), 2,7 мМ хлорид калію, 137 мМ хлорид натрію). Вищенаведені суспендовані клітини Escherichia coli лізували лізозимом 1 мг/мл, та руйнували ультразвуком 4 рази у Insonator 201M (Kubota) при 170W протягом 30 сек., охолоджуючи крижаною водою. Цей екстракт ультрацентрифугували при 15000 об./хв., 4°C протягом 20 хв., та одержаний супернатант

40 пропускали крізь 0,22 мкм фільтр з одержанням клітинного екстракту, вільного від клітин Escherichia coli. Клітинний екстракт, вільний від клітин Escherichia coli, пропускали крізь смолу nickel-NTA Superflow, та отриману смолу промивали буфером А, та елюювали буфером В (25 мМ тріс-гідрохлорид (pH 7,4), 2,7 мМ хлорид калію, 137 мМ хлорид натрію, 10% гліцерин, 200 мМ імідазол). Елюат концентрували, використовуючи Amicon Ultra 4 (5K MWCO, Millipore, MA,

U.S.A.), та очищали гельфільтрацією, використовуючи HiLoad 16/60 Superdex 200 pg (GE healthcare, Chalfont St. Giles, UK) збалансований буфером C (25 mM тріс-гідрохлорид (pH 7,4), 2,7 mM хлорид калію, 137 mM хлорид натрію, 10% гліцерин, 200 mM імідазол). Фракцію, що містила білок MCM2 концентрували як очищений зразок, та кріоконсервували при -80°C.

5 [0771]

Експериментальний Приклад 2: Вимірювання інгібіторної активності Cdc7 кінази

Непроцесований Cdc7 спів-експресували з непроцесованим Dbf4 виробництва Carna Biosciences (Kobe). Ферментативну активність Cdc7/Dbf4 комплексу визначали способом гомогенної флуоресценції з часовим-розрішенням аналізу Transcreener АДФ (Cisbio Inc., MA, U.S.A.). Ферментативну реакцію здійснювали у кіназному буфері (20 mM HEPES pH 7,5, 10 mM ацетат магнію, 1 mM дитіотреїтол) доповненому 1,0 мкМ АТФ, та 10 мкг/мл MCM2 (одержаному у Експериментальному Прикладі 1) 0,1 мкг/мл. Вільний АДФ одержаний гідролізом АТФ вимірювали, використовуючи Eu^{3+} -Cryptate-мічене анти-АДФ моноклональне антитіло конкурентно з d2-міченим АДФ, та вимірювали одержану кількість. Одержаний сигнал трансферу енергії флуоресценції з часовим-розрішенням вимірювали за допомогою EnVision (Perkin Elmer Inc., MA, U.S.A.). Рівень інгібування (%) тест сполуками Cdc7 розраховували за наступною формулою.

15 Рівень інгібування (%) = $(1 - (\text{кількість тест сполуки-сліпий зразок}) / (\text{контроль-сліпий зразок})) \times 100$

20 Отримане значення для реакційної суміші Cdc7/Dbf4 в умовах вільних від сполуки, брали як контроль, та в умовах вільних від сполуки та Cdc7/Dbf4 брали як сліпий зразок.

Рівень інгібувальної активності Cdc7 кінази сполуками даного винаходу показано на Таблиці 2.

[0772]

Таблиця 2

тест сполука	Рівень інгібування (%) при 1 мкМ
Приклад 1	97,0
Приклад 2	93,8
Приклад 4	102,5
Приклад 11	103,0
Приклад 23	98,4
Приклад 37	102,6
Приклад 71	108,7
Приклад 72	102,2
Приклад 75	107,4
Приклад 76	105,8
Приклад 77	107,6
Приклад 78	86,2
Приклад 79	93,3
Приклад 82	104,7
Приклад 83	125,5
Приклад 85	103,2
Приклад 87	106,8
Приклад 88	100,8
Приклад 91	105,6
Приклад 92	108,0
Приклад 101	96,2
Приклад 102	95,9
Приклад 103	96,7
Приклад 108	103,4
Приклад 110	100
Приклад 112	105
Приклад 113	124
Приклад 116	102
Приклад 123	97
Приклад 129	108
Приклад 133	107

Продовження таблиці 2

Приклад 135	111
Приклад 136	91
Приклад 137	97
Приклад 139	106
Приклад 140	100
Приклад 143	122
Приклад 145	126
Приклад 146	108
Приклад 148	102
Приклад 157	92
Приклад 160	104
Приклад 161	102
Приклад 162	104
Приклад 164	101
Приклад 165	105
Приклад 170	95
Приклад 172	102
Приклад 174	104
Приклад 175	105

[0773]

Експериментальний Приклад показав, що сполука даного винаходу має покращену Cdc7 інгібіторну активність.

5

[0774]

Експериментальний Приклад 3: Вимірювання інгібування росту на людських ракових клітинах Colo205 товстого кишечника

Інгібування росту ракових клітин Colo205 товстого кишечника сполукою даного винаходу можна виміряти наступним чином.

10

Суспензію (100 мкл) людських ракових клітинах Colo205 товстого кишечника (виробництва ATCC) (3,000 клітин/лунку) поміщали у 96-лунковий планшет, та культивували у інкубаторі з 5% діоксидом вуглецю при 37°C протягом дня. Кожний 2 мкМ розчин тест сполуки додавали по 100 мкл та клітини культивували протягом 3 діб. Реагент CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay reagent (50 мкл, Promega) додавали до 96-лункового планшета, вимірювали рівень люмінесценції люменометром та залишкову кількість АТФ брали за кількість клітин. Рівень люмінесценції лунок, вільних від клітин, брали за сліпий зразок. Рівень інгібування (%) проліферації клітин тест сполуками розраховували за наступною формулою.

15

Рівень інгібування (%)=(1-(рівень люмінесценції тест сполуки-сліпий зразок)/(рівень люмінесценції контрольної групи-сліпий зразок))×100

20

Рівень інгібування кожною тест сполукою показано на Таблиці 3.

[0775]

Таблиця 3

Тест сполука	Рівень інгібування (%) при 1 мкМ
Приклад 2	44,1
Приклад 37	75,3
Приклад 83	76,6
Приклад 91	71,7
Приклад 116	60,5
Приклад 145	78,5
Приклад 160	73,3
Приклад 161	78,6
Приклад 170	69,7

[0776]

Експериментальний Приклад показав, що сполука даного винаходу покращену пригнічувальну дію на проліферацію ракових клітин (раку товстого кишечника).

25

[0777]

Експериментальний Приклад 4: Вимірювання інгібіторної активності фосфорилування MCM2 в людських ракових клітинах Colo205 товстого кишечника

Інгібіторну активність фосфорилування MCM2 сполуками даного винаходу в ракових клітинах Colo205 товстого кишечника можна виміряти наступним чином.

Суспензію клітин (500 мкл) ракових клітин Colo205 товстого кишечника (виробництва ATCC) (50,000 клітин/лунку) поміщали у 24-лунковий планшет, та культивували у інкубаторі з 5% діоксидом вуглецю при 37°C протягом дня. Кожні 2 мкМ розчину тест сполуки додавали по 500 мкл та клітини культивували протягом 8 годин. Планшет промивали PBS, та клітини лізували у буфері для зразків Laemmli Sample Buffer (BioRad), та лізат клітин обробляли при 95°C протягом 5 хв. Потім, здійснювали SDS-PAGE та білок переносили на PVDF мембрану, використовуючи гелеву трансферну систему iBlot™ (Invitrogen). Мембрану блокували блокуючим буфером StartingBlock T20 (PBS) (Thermo Scientific), та піддавали взаємодії з анти-фосфорильованим MCM2 (Ser40/Ser41) (Bethyl Laboratories, A300-788A) розведеним 1000-раз розчином Can Get Signal Immunoreaction Enhancer Solution 1 (TOYOBO). Мембрану промивали тріс-забуференим сольовим розчином (BioRad), що містив 0,05% Tween 20 (Bio-Rad), та піддавали взаємодії протягом години при кімнатній температурі з HRP-міченим кролячим IgG поліклональним антитілом (Amersham Biosciences, NA9340), розведеним 10000-раз розчином Can Get Signal Immunoreaction Enhancer Solution 2 (TOYOBO). Мембрану промивали таким же чином як вказано вище, хімічну люмінесценцію антитіло-міченого фосфорильованого MCM2 білку, використовуючи субстрат SuperSignal West FemtoMaximum Sensitivity Substrate (Pierce Biotechnology), вимірювали аналізатором lumino image analyzer LAS-1000 (Fuji Film).

Використовуючи анти-MCM2 антитіло (Santa Cruz Biotechnology, sc-9839) та HRP-мічене козяче IgG поліклональним антитілом (Santa Cruz Biotechnology, sc-2020) та визначали білок MCM2 таким же чином як вказано вище.

Специфічна активність фосфорильованого MCM2 кожного зразку розраховували за наступною формулою.

Специфічна активність фосфорильованого MCM2 = (рівень люмінесценції фосфорильованого MCM2)÷(рівень люмінесценції MCM2)

Рівень інгібування (%) фосфорильованого MCM2 тест сполуками розраховували за наступною формулою та показано на Таблиці.

Рівень інгібування (%)=(специфічна активність 1-фосфорильованого MCM2 тест сполуки ÷ специфічна активність 1-фосфорильованого MCM2 контрольної групи)×100

Рівень інгібування кожної тест сполуки показано на Таблиці 4.

[0778]

Таблиця 4

Тест сполука	Рівень інгібування (%) при 1 мкМ
Приклад 2	90,4
Приклад 37	98,4
Приклад 83	97,6
Приклад 91	98,4
Приклад 116	98,7
Приклад 145	95,8
Приклад 160	95,0
Приклад 161	96,2
Приклад 170	97,3

[0779]

Експериментальний Приклад показав, що сполука даного винаходу має покращену інгібіторну активність до MCM2 фосфорилування у ракових клітинах (рак товстого кишечника), зокрема, що сполука даного винаходу має покращену інгібіторну активність Cdc7 у ракових клітинах (рак товстого кишечника).

[0780]

Експериментальний Приклад 5: Вимірювання інгібіторної активності фосфорилування MCM2 в людських ракових клітинах Colo205 товстого кишечника мишей

Інгібіторну активність MCM2 фосфорилування сполуками даного винаходу у пухлині людських ракових клітин Colo205 товстого кишечника мишей вимірюють наступним чином.

Людські ракові клітини Colo205 товстого кишечника суспендували у 50% розчині Matrigel, та трансплантували мишам жіночої статі віком 6- 7-тижнів BALB/c (CLEA Japan, Inc.) при $5,0 \times 10^6$ клітин, шляхом підшкірної ін'єкції. Вимірювали діаметр привитої пухлини через 7 - 14 днів від трансплантації, та об'єм пухлини розраховували за наступною формулою.

об'єм пухлини = довгий діаметр \times короткий діаметр \times короткий діаметр \times (1/2)

Суспензію тест сполуки у 0,5% розчині метилцелюлози (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) орально вводили при дозуванні, показаному на Таблиці, мишам з об'ємом пухлини 150 - 600 мм³. Пухлину видаляли під анестезією через 4 години після введення тест сполуки, та гомогенізували у буфері для лізису клітин (Cell Signaling). Використовуючи набір для аналізу білку BCA (Thermo Scientific), розраховували кількість білку у лізаті пухлини, та кількість білку коректували. Вищенаведений білковий розчин обробляли буфером для зразків Laemmli (BioRad) при 95°C протягом 5 хв.

Потім, здійснювали SDS-PAGE та білок переносили на PVDF мембрану, використовуючи гелеву трансферну систему iBlot™ (Invitrogen). Мембрану блокували блокуючим буфером StartingBlock T20 (PBS) (Thermo Scientific), та піддавали взаємодії з анти-фосфорильованим MCM2 (Ser40/Ser41) (Bethyl Laboratories, A300-788A), розводили 1000-раз розчином Can Get Signal Immunoreaction Enhancer Solution 1 (TOYOBO). Мембрану промивали тріс-забуференим сольовим розчином (BioRad), що містив 0,05% Tween 20 (Bio-Rad), та піддавали взаємодії протягом години при кімнатній температурі з HRP-міченим кролячим IgG поліклональним антитілом (Amersham Biosciences, NA9340), розведеним 10000-раз розчином Can Get Signal Immunoreaction Enhancer Solution 2 (TOYOBO). Мембрану промивали таким же чином як вище, хімічну люмінесцентність антитіло-міченого фосфорильованого MCM2 білка, використовуючи субстрат SuperSignal West FemtoMaximum Sensitivity Substrate (Pierce Biotechnology), вимірювали аналізатором люмінесцентних зображень LAS-1000 (Fuji Film).

Використовуючи анти-MCM2 антитіло (Santa Cruz Biotechnology, sc-9839) та HRP-мічене козяче IgG поліклональне антитіло (Santa Cruz Biotechnology, sc-2020), таким же чином як описано вище, визначали MCM2 білок.

Специфічну активність фосфорильованого MCM2 кожного зразка розраховували за наступною формулою.

Специфічна активність фосфорильованого MCM2 = (рівень люмінесценції фосфорильованого MCM2) \div (рівень люмінесценції MCM2)

Рівень інгібування (%) фосфорильованого MCM2 тест сполукою розраховували за наступною формулою та показали на Таблиці.

Рівень інгібування (%) = (специфічна активність 1-фосфорильованого MCM2 тест сполуки \div специфічна активність фосфорильованого MCM2 контрольної групи) \times 100

Рівень інгібування тест сполуки показано на Таблиці 5.

[0781]

Таблиця 5

Тест сполука	Доза (мг/кг)	Рівень інгібування (%)
Приклад 83	100	71,8
Приклад 145	100	68,9
Приклад 161	100	80,9

[0782]

Експериментальний Приклад показав, що сполука даного винаходу покращену інгібіторну дію на фосфорильовання MCM2 в ракових клітинах (рак товстого кишечника) миші, та що сполука даного винаходу що має покращену інгібіторну активність Cdc7 in в ракових клітинах (рак товстого кишечника) миші.

[0783]

Експериментальний Приклад 6: Вимірювання протипухлинної активності в ракових клітинах товстого кишечника Colo205 миші

Протипухлинну активність сполуки даного винаходу в людських ракових клітинах товстого кишечника Colo205, що трансплантували миші, вимірювали наступним чином.

Людські ракові клітини товстого кишечника Colo205 суспендували у 50% розчині Matrigel, та трансплантували у мишей жіночої статі віком 6- 7-тижнів BALB/c (CLEA Japan, Inc.) при щільності $5,0 \times 10^6$ клітин, шляхом підшкірної ін'єкції. Діаметр привитої пухлини вимірювали через 7 - 14 днів від трансплантації, та об'єм пухлини розраховували за наступною формулою.

об'єм пухлини = довгий діаметр \times короткий діаметр \times короткий діаметр \times (1/2)

Відбирали мишей з діаметром привитої пухлини приблизно 200 мм³, та для експерименту використовували по 5 мишей з групи. Суспензію тест сполуки у 0,5% розчині метилцелюлози (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) вводили орально при дозуванні наведено в Таблиці 1 двічі на добу протягом 14 діб. Діаметр пухлини вимірювали за день перед початком введення та на наступний день після закінчення введення та розраховували діаметр пухлини.

Співвідношення росту пухлини у групі, де вводили тест сполуку, порівняно з контрольним введенням брали як T/C(%) та розраховували за наступною формулою.

$T/C(\%) = \frac{\text{об'єм пухлини у групі, де вводили тест сполуку після завершення введення} - \text{об'єм пухлини у групі, де вводили тест сполуку за день перед початком введення}}{\text{об'єм пухлини у контрольній групі після завершення введення} - \text{об'єм пухлини у контрольній групі за день перед початком введення}} \times 100$

T/C кожної тест сполуки показано на Таблиці 6.

[0784]

Таблиця 6

Тест сполука	Доза (мг/кг)	T/C (%)
Приклад 83	100	5,7
Приклад 145	100	-4,7
Приклад 161	100	-3,6
Приклад 175	50	40,3

[0785]

Експериментальний Приклад показав, що сполука даного винаходу має покращену протипухлинну дію.

[0786]

Приклад Композиції 1

Лікарський засіб, що містить сполуку даного винаходу як активний інгредієнт, одержують з, наприклад, наступною композицією.

1. Капсула

(1) сполука, отримана в Прикладі 1 40 мг

(2) лактоза 70 мг

(3) мікрокристалічна целюлоза 9 мг

(4) стеарат магнію 1 мг

1 капсула 120 мг

(1), (2), (3) та 1/2 (4) змішували та гранулювали. Туди додавали залишок (4) та всю кількість заповнювали у желатинову капсулу.

[0787]

2. Таблетка

(1) сполука, отримана в Прикладі 1 40 мг

(2) лактоза 58 мг

(3) кукурудзяний крохмаль 18 мг

(4) мікрокристалічна целюлоза 3,5 мг

(5) стеарат магнію 0,5 мг

1 таблетка 120 мг

(1), (2), (3), 2/3 (4) та 1/2 (5) змішували та гранулювали. Залишок (4) та (5) додавали до гранул та суміш формували під тиском у таблетку.

[0788]

Приклад Композиції 2

Сполуку, (50 мг) отриману в Прикладі 1, розчиняли у дистильованій воді для ін'єкцій (50 мл), куди додавали дистильовану воду для ін'єкцій до об'єму 100 мл. Таким чином отриманий розчин фільтрували в стерильних умовах. Брали розчин (1 мл), наповнювали у ампулу для ін'єкцій в стерильних умовах та заморожували-висушували, та герметизували ампулу.

Промислова придатність

[0789]

Завдяки тому, що сполука даного винаходу має покращену cdc7 інгібітору дію, вона є придатною як агент для профілактики або лікування cdc7-пов'язаних захворювань (наприклад, рак тощо). Окрім цього, завдяки тому, що сполука даного винаходу має покращену експресію,

фармакокінетичні властивості, розчинність, взаємодію з іншими фармацевтичними продуктами, безпечність та стабільність, вона є придатною як фармацевтичний продукт.

[0790]

Хоча деякі варіанти втілення даного винаходу детально описані вище, однак, фахівці у галузі можуть здійснювати різноманітні модифікації та зміни показаних варіантів втілення, не відходячи від духу та переваг даного винаходу. Такі модифікації та зміни є включеними у рамки даного винаходу, викладені у формулі винаходу.

[0791]

Ця заявка основана на патентних заявках 2010-031899 та 2010-131950 поданих у Японії, вміст яких включено у даний документ.

ПМ-7482

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед

<120> ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА

<130> 091669

<150> JP2010-031899

<151> 2010-02-17

<150> JP2010-131950

<151> 2010-06-09

<160> 4

<210> 1

<211> 51

<212> ДНК

<213> штучна

<220>

<223> синтетична ДНК для His Tag

<400> 1

tatgcatcat catcatcatc acggatccca tcatcatcat catcactgag c 51

<210> 2

<211> 53

<212> ДНК

<213> штучна

<220>

<223> синтетична ДНК для His Tag

<400> 2

ggccgctcag tgatgatgat gatgatggga tccgtgatga tgatgatgat gca 53

<210> 3

<211> 29

<212> ДНК

<213> штучна

<220>

<223> праймер

<400> 3

cgcggatcca tggcatccag cccggccca 29

<210> 4

<211> 39
<212> ДНК
<213> штучна

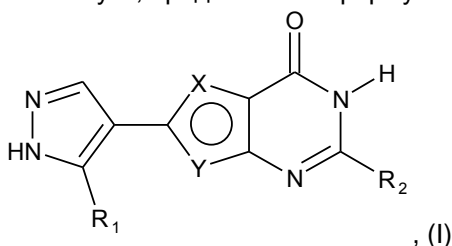
<220>
<223> праймер

<400> 4
attcttatgc ggccgctcac agctcctcca ccagaggca

39

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука, представлена формулою:



де

X означає атом сірки,

Y означає CH,

10 R₁ означає C₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений від 1 до 3 атомами галогену, і

R₂ означає

(1) 5- або 6-членну неароматичну гетероциклілметильну групу, або

(2) неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 атомами галогену, або її сіль.

15 2. Сполука за п. 1, де R₁ означає C₁₋₆алкіл, або її сіль.

3. 6-(5-Метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піролідин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он або його сіль.

4. 6-(5-Метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-піперидин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он або його сіль.

5. 2-(7-Азабіцикло[2.2.1]гепт-1-ил)-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он або його сіль.

6. 6-(5-Метил-1Н-піразол-4-іл)-2-[(2S)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он або його сіль.

7. 2-[(2S)-піперидин-2-іл]-6-[5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-іл]тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он або його сіль.

8. 2-[(2S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-ил]-6-(5-метил-1Н-піразол-4-іл)тієно[3,2-d]піримідин-4(3Н)-он або його сіль.

9. Лікарський засіб, що містить сполуку за п. 1 або її сіль.

10. Лікарський засіб за п. 9, який є інгібітором циклу поділу клітини 7.

11. Лікарський засіб за п. 9, який є агентом для профілактики або лікування раку.

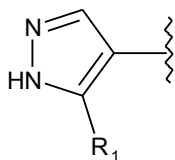
12. Спосіб інгібування циклу клітинного поділу 7 у ссавців, який включає введення ефективної кількості сполуки за п. 1 або її солі ссавцю.

13. Спосіб профілактики або лікування раку у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за п. 1 або її солі ссавцю.

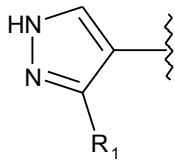
14. Застосування сполуки за п. 1 або її солі для одержання інгібітора циклу клітинного поділу 7.

15. Застосування сполуки за п. 1 або її солі для одержання агента для профілактики та лікування раку.

16. Сполука за п. 1, де сполука (I) є таутомером, представленим частковою структурою формули



17. Сполука за п. 1, де сполука (I) є таутомером, представленим частковою структурою формули



5

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601