



УКРАЇНА

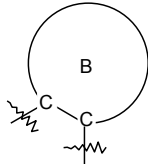
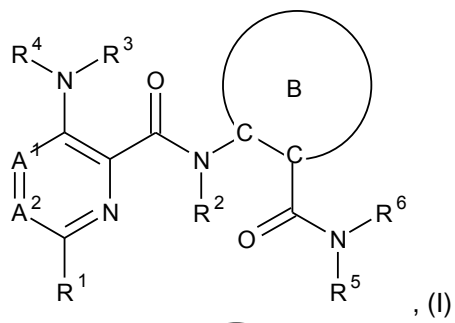
(19) **UA** (11) **108105** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 403/12** (2006.01)**C07D 403/14** (2006.01)**C07D 409/14** (2006.01)**C07D 413/14** (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61P 25/00****A61P 35/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

| | |
|---|--|
| (21) Номер заявки: а 2012 14955 | (72) Винахідник(и): Бляйхер Конрад (DE), Флор Александр (DE), Грьобке Цбінден Катрін (CH), Грубер Фелікс (CH), Кьорнер Маттіас (DE), Кун Бернд (CH), Петерс Йенс-Уве (DE), Родрігез Сармієнто Роза Марія (CH) |
| (22) Дата подання заявки: 06.06.2011 | (73) Власник(и): Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2015 | (74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10165427.5 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/089132 A1, 28.07.2011 US 2006/199960 A1, 07.09.2006 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09.06.2010 | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2013, Бюл.№ 7 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2015, Бюл.№ 6 | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2011/059234, 06.06.2011 | |

(54) АЗОТОВМІСНІ ГЕТЕРОАРИЛЬНІ СПОЛУКИ**(57) Реферат:**

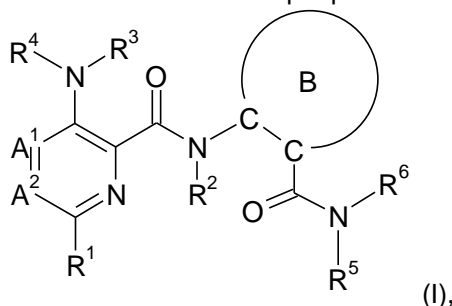
Даний винахід стосується нових азотовмісних гетероарильних сполук формули (I)

UA 108105 C2



де A^1 , A^2 , , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^6 є такими, як визначено в описі та формулі винаходу, а також їх фармацевтично прийнятних солей та ефірів.
Ці сполуки інгібують PDE10A та можуть застосовуватися як лікарські засоби.

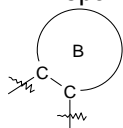
Даний винахід стосується нових азотвмісних гетероарильних сполук формули (I):



де

A^1 вибраний з групи, що складається з CH та N;

A^2 вибраний з групи, що складається з CR^{19} та N, при цьому A^1 та A^2 не є одночасно N;



позначає арил або гетероарил, де зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу- $C(O)-$, $-C(O)-N(R^8)_2$, $-N(R^8)-C(O)-$ нижчого алкілу, ціано, галогену, R^9 та аміно, і де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений оксо, $-C(O)OH$, нижчим алкокси- $C(O)-$ або R^7 , і де зазначений нижчий алкокси необов'язково заміщений гідроксилем, нижчим алкокси або $-C(O)-N(R^8)_2$, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу та нижчого алкілу- $C(O)-$;

R^1 позначає нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий галоїдалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий алкіл- $C(O)-$, $-O-$ нижчий галоїдалкіл, ціано, галоген, R^7 або аміно, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений R^7 , і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

R^2 та R^3 незалежно позначають водень або нижчий алкіл;

R^4 позначає арил або гетероарил, де зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу- $C(O)-$, ціано та аміно, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

R^5 та R^6 незалежно позначають водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий галоїдалкіл, нижчий ціаноалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений оксо, R^7 або $-N(R^8)_2$, і де зазначений нижчий галоїдалкіл необов'язково заміщений гідроксилем, і де зазначений циклоалкіл або зазначений гетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, ацетилю, ціано, $-C(O)-$ нижчого алкокси та $-N(R^8)_2$, або

R^5 та R^6 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або спірогетероцикліл, де зазначений гетероцикліл та зазначений спірогетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкіл- $C(O)-$, ціано, окси та аміно, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

R^7 позначає циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначений циклоалкіл та зазначений гетероцикліл необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогену та нижчого галоїдалкілу;

R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з водню, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

R^9 позначає циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, зазначений гетероцикліл,

зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогену та нижчого галоїдалкілу;

R¹⁹ позначає водень або тетрагідрофуран-2-іл;

5 або їх фармацевтично прийнятних солей.

Додатково даний винахід стосується способу одержання вищезазначених сполук, фармацевтичних препаратів, які містять зазначені сполуки, а також застосування даних сполук для виробництва фармацевтичних препаратів.

10 Шизофренія є прогресуючим та виснажуючим неврологічним захворюванням, яке характеризується епізодичними позитивними симптомами, такими як бред, галюцинації, порушення мислення і психоз, та стійкими негативними симптомами, такими як емоційальна тупість, порушена увага та соціальна ізоляція, а також когнітивні порушення (Lewis DA and Lieberman JA, *Neuron*, 28:325-33, 2000). Протягом десятиріч дослідження були сфокусовані на гіпотезі «дофамінергічної гіперактивності», яка привела до терапевтичного втручання, що включає блокаду дофамінергічної системи (Vandenberg RJ and Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A and Okuyama S, та співавт., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98, 2000). Такий фармацевтичний підхід, за винятком поліпшення позитивних симптомів у пацієнтів з шизофренією, погано впливає на негативні та когнітивні симптоми, які є найкращими показниками функціонального результату (Sharma T., *Br. J. Psychiatry*, 174(suppl. 28): 44-51, 1999). На додаток, сучасний метод нейролептичного лікування асоційований з несприятливими ефектами, такими як збільшення маси тела, екстрапірамідальні симптоми або ефекти на метаболізм глюкози та ліпідів, в результаті їх неспецифічної дії.

На закінчення, усе ще залишається необхідність розробляти нові нейролептики з підвищеною ефективністю та поліпшеними показниками безпеки. Додаткова модель шизофренії була запропонована в середині 1960-х років, в основі якої лежить психоміметична дія, викликана блокадою глутаматної системи такими сполуками, як фенциклідин (PCP) та зв'язаними речовинами (кетамін), які є неконкурентними антагоністами рецепторів NMDA. Цікаво, що у здорових добровольців психоміметична дія, індукована PCP, включала позитивні та негативні симптоми, так само як і когнітивну дисфункцію, таким чином дуже схожу з шизофренією у пацієнтів (Javitt DC та співавт., *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679, 1999).

30 Циклічні нуклеотиди, циклоаденозинмонофосфат (цАМФ) та циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) є поширеними вторинними месенджерами, відповідальними за передачу біологічної відповіді на різні позаклітинні сигнали, включаючи нейротрансмітери, світло та гормони. цАМФ та цГМФ регулюють множинну внутрішньоклітинних процесів, особливо в нейронах центральної нервової системи, шляхом активування цАМФ- та цГМФ-залежних кіназ, які потім фосфорилують білки, що беруть участь в регуляції синаптичної передачі, диференціації нейронів та виживанні клітин.

Критичним механізмом для контролювання внутрішньоклітинного рівня циклічних нуклеотидів і, отже, сигналіну через циклонуклеотиди, є гідроліз 3',5'-фосфодієфірного зв'язку фосфодіестеразами. Фосфодіестерази (ФДЕ) є сімейством широкоекспресованих ферментів, кодованих у людини 21 різними генами, при тому, що кожен ген кодує декілька сплайсованих варіантів. (Beavo, J., *Physiol. Rev.* 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, 63, 1-38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174-179, Manallack, D.T. та співавт. *J. Med.Chem.* 2005, 48 (10), 3449-3462).

45 Сімейства ФДЕ розрізняються по їх специфічності по відношенню до циклічних нуклеотидів, механізмів їх регуляції та їх чутливості до інгібіторів. Більш того, вони по-різному локалізовані в організмі, поміж клітин органу та усередині самих клітин. Ці відмінності приводять до диференційованого залучення різних сімейств ФДЕ в різні фізіологічні функції.

50 PDE10A є фосфодіестеразою з подвійною специфічністю, кодовою одним геном, як було показано трьома незалежними дослідними групами в 1999 р. (Fujishige K., та співавт., *Eur J Biochem* (1999) 266(3):1118-1127, Soderling S.H., та співавт., *Proc Natl Acad Sci USA* (1999) 96(12):7071-7076, Loughney K., та співавт., *Gene* (1999) 234(1):109-117). PDE10A є унікальною порівняно з рештою членів мультигенного сімейства по відношенню до амінокислотної послідовності (779 амінокислот), тканиноспецифічного патерна експресії, спорідненості до цАМФ та цГМФ і ефекту на фосфодіестеразну активність з боку специфічних та загальних інгібіторів.

60 PDE10A є одним з найбільш вузько поширених сімейств ФДЕ, який експресується насамперед в головному мозку, зокрема в прилеглому ядрі та дорсолатеральному стріатуму. Додатково, таламус, нюхові цибулини, гіпокамп та фронтальна кора демонструють помірний рівень експресії PDE10A. Було запропоновано, що усі ці області мозку залучені в патофізіологію

шизофренії та психозу, передбачаючи основну роль PDE10A в цих виснажуючих психічних захворюваннях. За межами центральної нервової системи експресія транскриптів PDE10A також спостерігалася в периферичних тканинах, таких як щитоподібна залоза, гіпофіз, інсулін-секретуючих клітинах підшлункової залози та яєчках (Fujishige, K. та співавт., *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438–18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485). З іншого боку, експресія білка PDE10A спостерігалася тільки в кишечних гангліях, яєчках та придатках яєчок (Coskran T.M., та співавт., *J. Histochem. Cytochem.* 2006, 54 (11), 1205-1213).

В стріатумі як мРНК, так і білок експресувалися тільки в GABA (гамма-аміномасляна кислота)-вмісних середніх проекційних шипикових нейронах, роблячи їх цікавою цілью для лікування захворювань центральної нервової системи (Fujishige, K. та співавт., *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. та співавт., *Brain Res.* 2003, 985, 113-126). Середні проекційні шипикові нейрони стріатума є основним входим сайтом та першим місцем інтеграції інформації в контурі базальних ядер головного мозку ссавців. Базальні ядра є рядом взаимозв'язаних підкоркових ядер, які об'єднують широкі кортикальні входи з дофамінергічним сигналіngом для організації та виконання релевантних рухових та когнітивних патернів, при супресуванні небажаних або нерелевантних патернів (Graybiel, A.M. *Curr. Biol.* 2000, 10, R509–R511 (2000)).

Папаверин, відносно специфічний інгібітор PDE10A, та миші з нокаутованим геном PDE10A використовуються для вивчення фізіології цього фермента та можливого терапевтичного використання інгібіторів PDE10A. Інгібування цього фермента фармакологічно або шляхом руйнування гена приводить до зменшення активності та зниженої відповіді на психомоторні стимулятори. Інгібування також зменшує умовну реакцію уникання, поведінкову відповідь, яка передбачає антипсихотичну активність (Siuciak, J.A.; та співавт., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 386-396; Siuciak, J.A.; та співавт., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 374-385).

Крім того, інгібування PDE10A має потенціал для поліпшення негативних та когнітивних симптомів, асоційованих з шизофренією. Дійсно, було показано, що папаверин ослабляє дефіцит екстрамерного зсуву, викликаного у пацієнтів шляхом субхронічної обробки PCP, модель гіпофункції NMDA-рецепторів у тварин (Rodefer, J.S., та співавт., *Eur. J. Neuroscience* 2005, 2: 1070-1076). На додаток спостерігалось збільшення соціальної взаємодії у PDE10A2-дефіцитних мишей (Sano, H. *J. Neurochem.* 2008, 105, 546-556).

Захворювання, що можуть лікуватися за допомогою інгібіторів PDE10A, включають, без обмеження, захворювання, які вважають частково викликаними дисфункцією базальних ядер, або іншими частинами центральної нервової системи та іншими тканинами, що експресують PDE10A. Зокрема, можуть лікуватися ті захворювання, при яких інгібування PDE10A може мати терапевтичні ефекти.

Ці захворювання включають, без обмеження, деякі психічні захворювання, такі як шизофренія, позитивні, негативні та/або когнітивні симптоми, зв'язані з шизофренією, бредовий розлад або психічні розлади, викликані хімічними речовинами, тривожні розлади, такі як панічний розлад, обсесивно-компульсивний розлад, гострий стресовий розлад або генералізований тривожний розлад, обсесивні/компульсивні розлади, наркоманія, рухові розлади, такі як хвороба Паркінсона або синдром неспокійних ніг, розлади дефіциту когнітивності, такі як хвороба Альцгеймера або судинна деменція, афективні розлади, такі як депресія або біполярний розлад, або психоневрологічні захворювання, такі як психоз, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги (СДВГ) або зв'язані з ним розлади уваги.

Сполуки згідно з даним винаходом також є придатними для лікування діабету та супровідних захворювань, таких як ожиріння, шляхом регуляції сигнальної системи цАМФ.

Інгібітори PDE10A також можуть бути корисними для запобігання апоптозу нейронів шляхом підвищення рівнів цАМФ та цГМФ і, таким чином, можуть виявляти протизапальні властивості. Нейродегенеративні захворювання, що піддаються лікуванню інгібіторами PDE10A, включають, без обмеження, хворобу Альцгеймера, хворобу Хантінгтона, хворобу Паркінсона, розсіяний склероз, інсульт або ураження опорно-рухового апарату.

Ріст пухлинних клітин інгібується цАМФ та цГМФ. Так, збільшуючи рівні цАМФ та цГМФ, інгібітори PDE10A також можуть бути використані для лікування різних солідних пухлин та гемобластозів, таких як нирково-клітинна карцинома або рак груди.

Якщо не вказане інше, наступні визначення наведені для ілюстрування та визначення значень та об'єму різних термінів, використовуваних для опису даного винаходу.

Необхідно відзначити, що як використовується в даному описі та формулі винаходу, однина включає також множину, якщо контекст однозначно не вказує на інше.

У випадку, коли вказується кількість замісників, термін «один чи декілька» означає від одного замісника до максимального можливого числа замісників, наприклад, від заміщення одного водню до заміщення усіх атомів водню замісниками.

В даному винаході термін «нижчий алкіл» використовується для позначення групи, що складається з 1-7, зокрема, від 1 до 4, атомів вуглецю.

Термін «галоген» стосується фтору, хлору, бромю та йоду, зокрема, фтору, хлору та бромю.

Термін «алкіл» стосується розгалуженого або лінійного моновалентного насиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з одного-двадцяти атомів вуглецю, зокрема, з 1-16 атомів вуглецю, ще конкретніше, з 1-10 атомів вуглецю.

Термін «нижчий алкіл», сам по собі або в комбінації з іншими групами, стосується розгалуженого або лінійного моновалентного алкільного радикала з 1-7 атомів вуглецю, зокрема, з 1-4 атомів вуглецю. Прикладами даного терміна є такі радикали, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил та аналогічні.

Термін «циклоалкіл» стосується моновалентного карбоциклічного радикала з 3-10 атомів вуглецю, зокрема, з 3-6 атомів вуглецю, такого як циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Термін «нижчий галоїдалкіл» стосується нижчих алкільних груп, які є моно- або полізаміщеними галогеном, зокрема фтором. Прикладами нижчих галоїдалкільних груп є, наприклад, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, CF_3CH_2- , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-$ та $\text{CF}_2\text{H}-\text{CH}_2-$.

Термін «алкокси» стосується групи $\text{R}'-\text{O}-$, де R' позначає алкіл. Термін «нижчий алкокси» стосується групи $\text{R}'-\text{O}-$, де R' позначає нижчий алкіл.

Термін «нижчий алкокси-нижчий алкіл» стосується нижчої алкільної групи, яка є моно- або полізаміщеною нижчим алкокси. Прикладами груп нижчий алкокси-нижчий алкіл є, наприклад, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ та $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

Термін «нижчий гідроксіалкіл» стосується нижчої алкільної групи, як визначено вище, яка заміщена 1-3 гідроксильними групами. Прикладами груп нижчий гідроксіалкіл є, наприклад, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипроп-2-іл, 2,3-дигідроксипропіл та 1,3-дигідроксипроп-2-іл.

Термін «нижчий ціаноалкіл» стосується нижчої алкільної групи, як визначено вище, яка заміщена 1-3 ціаногрупами. Прикладами груп нижчий ціаноалкіл є, наприклад, ціанометил та ціаноетил.

Термін «аміно» стосується моновалентної групи, що має атом азоту з двома атомами водню (представленою як $-\text{NH}_2$).

Термін «оксо» у випадку, коли він стосується замісників гетероциклілу, означає, що атом кисню приєднаний до гетероциклічного кільця. Тим самим «оксо» може також заміщати два атоми водню на атомі вуглецю, або він може бути просто приєднаний до сірки, так що сірка буде перебувати в окисненій формі, наприклад, зв'язаною з двома атомами кисню.

Термін «гетероцикліл» стосується моновалентного насиченого 4-6-членного моноциклічного кільця, що містить один, два або три гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S, решта кільцевих атомів є атомами вуглецю, де приєднання може відбуватися як через атом вуглецю, так і через гетероатом. Прикладами гетероциклілів є, наприклад, морфолініл та піперидиніл.

Термін «спірогетероцикл» стосується моновалентного насиченого 7-11-членного біциклічного залишка з кільцями, зв'язаними одним атомом, що містить один, два або три кільцевих гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S, решта кільцевих атомів є атомами вуглецю, де приєднання може відбуватися як через атом вуглецю, так і через гетероатом.

Термін «арил» стосується моновалентного ароматичного вуглеводневого кільця. Зокрема, арильні групи включають 6-10 атомів вуглецю. Прикладом арильної групи є, наприклад, феніл.

Термін «гетероарил» стосується ароматичного 5- або 6-членного моноциклічного кільця або щонайменше частково ароматичного 9- або 10-членного біциклічного кільця, які містять 1, 2 або 3 атоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та/або сірки, такого як піримідиніл.

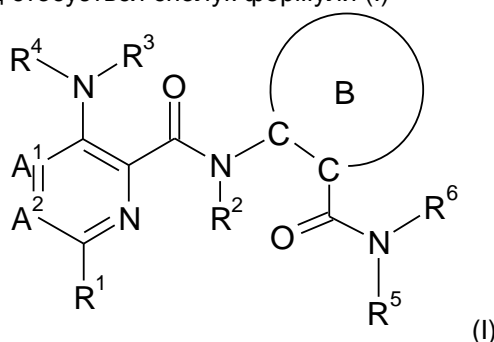
Термін «біциклічне кільце» або «біциклічний залишок» стосується двох кілець, де два кільця є спряженими або спіро-з'єднаними. Кожне кільце незалежно може бути ароматичним або неароматичним. В деяких втіленнях винаходу обидва кільця є неароматичними. В деяких втіленнях винаходу обидва кільця є ароматичними. В деяких втіленнях одне кільце є ароматичним, а друге - неароматичним.

Сполуки формули (I) можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі. Прикладами таких фармацевтично прийнятних солей є солі сполук формули (I) та фізіологічно сумісних мінеральних кислот, таких як соляна кислота, сірчана кислота, серниста кислота або фосфорна кислота; або з органічними кислотами, такими як мурашина кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, оцтова кислота, молочна кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, винна кислота, бурштинова кислота або салицилова кислота, зокрема, мурашина кислота. Термін «фармацевтично прийнятні солі» стосується таких солей. Сполуки формули (I), які містять кислотну групу, таку як, наприклад,

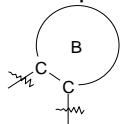
COOH, додатково можуть утворювати солі з основами. Прикладами таких солей є лужні соли, лужноземельні та амонійні соли, такі як, наприклад, Na-, K-, Ca-солі та солі триметиламонію. Термін "фармацевтично прийнятні солі" також стосується таких солей. Конкретні солі одержують додаванням доислоти.

- 5 Термін "фармацевтично прийнятні ефіри" стосується похідних сполук формули (I), у яких карбоксигрупа конвертирована на ефір. Нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, аміно-нижчий алкіл, моно- або ди-нижчий алкіламіно-нижчий алкіл, морфоліно-нижчий алкіл, піролідіно-нижчий алкіл, піперидино-нижчий алкіл, піперазино-нижчий алкіл, нижчий алкілпіперазино-нижчий алкіл та аралкильні ефіри є прикладами придатних ефірів.
- 10 Конкретними ефірами є метиловий, етиловий, пропіловий, бутиловий та бензиловий ефіри. Термін "фармацевтично прийнятні ефіри", крім того, охоплює сполуки формули (I), у яких гідроксигрупи конвертовані на відповідні ефіри з органічними або неорганічними кислотами, такими як азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, бурштинова кислота, винна кислота,
- 15 метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота та аналогічні, які є нетоксичними для живих організмів.

Докладно, даний винахід стосується сполук формули (I)



- 20 де
 A^1 вибраний з групи, що складається з CH та N;
 A^2 вибраний з групи, що складається з CR^{19} та N, при цьому A^1 та A^2 одночасно не є N;



- позначає арил або гетероарил, де зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу,
- 25 нижчого алкілу- $C(O)-$, $C(O)-N(R^8)_2$, $-N(R^8)-C(O)-$ нижчого алкілу, ціано, галогену, R^9 та аміну, і де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений оксо-, $-C(O)OH$, нижчим алкокси- $C(O)-$ або R^7 , і де зазначений нижчий алкокси необов'язково заміщений гідроксилем, нижчим алкокси або $-C(O)-N(R^8)_2$, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу та нижчого алкілу- $C(O)-$;
- 30 R^1 позначає нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий галоїдалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий алкіл- $C(O)-$, $-O$ -нижчий галоїдалкіл, ціано, галоген, R^7 або аміно, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений R^7 , і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;
- 35 R^2 та R^3 незалежно позначають водень або нижчий алкіл;

- R^4 позначає арил або гетероарил, де зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу,
- 40 нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу- $C(O)-$, ціано та аміно, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

- R^5 та R^6 незалежно позначають водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий галоїдалкіл, нижчий ціаноалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений оксо, R^7 або $-N(R^8)_2$, і де зазначений нижчий галоїдалкіл необов'язково заміщений гідроксилем, і де зазначений циклоалкіл або зазначений гетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з
- 45

групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, ацетилу, ціано, $-C(O)-$ нижчого алкокси та $-N(R^8)_2$, або

R^5 та R^6 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліал або спірогетероцикліал, де зазначений гетероцикліал та зазначений спірогетероцикліал необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу- $C(O)-$, ціано, окси та аміно, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

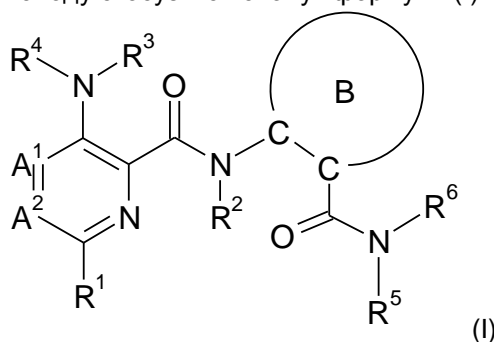
R^7 позначає циклоалкіл або гетероцикліал, де зазначений циклоалкіл та зазначений гетероцикліал необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогену та нижчого галоїдалкілу;

R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з водню, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

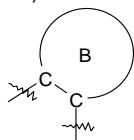
R^9 позначає циклоалкіл, гетероцикліал, арил або гетероарил, зазначений гетероцикліал, зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогену та нижчого галоїдалкілу;

R^{19} позначає водень або тетрагідрофуран-2-іл; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Друге втілення даного винаходу стосується сполук формули (I)



де A^1 та A^2 незалежно вибрані з групи, що складається з CH та N , при цьому A^1 та A^2 одночасно не є N ;



позначає арил або гетероарил, де зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного оксо або R^7 , нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу- $C(O)-$, $-C(O)-N(R^8)_2$, $-N(R^8)-C(O)-$ нижчого алкілу, ціано, галогену, R^9 та аміно, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

R^1 позначає нижчий алкіл, необов'язково заміщений R^7 , нижчий алкокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий галоїдалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий алкіл- $C(O)-$, ціано, галоген, R^7 або аміно, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

R^2 та R^3 незалежно позначають водень або нижчий алкіл;

R^4 позначає гетероарил, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу- $C(O)-$, ціано та аміно, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкіла

R^5 та R^6 незалежно позначають водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений оксо або R^7 , нижчий галоїдалкіл, нижчий ціаноалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл,

циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначені циклоалкіл та зазначений гетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, ацетилу, ціано та аміно, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно

5 вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу, або R^5 та R^6 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або спірогетероцикліл, де зазначений гетероцикліл та зазначений спірогетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу- $C(O)-$, ціано, оксо та аміно, необов'язково заміщеного 1 або 2

10 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу; R^7 позначає циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначений циклоалкіл та зазначений гетероцикліл необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогену та нижчого галоїдалкілу;

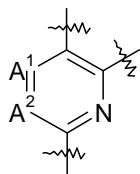
15 R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з водню, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

20 R^9 позначає циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, зазначений гетероцикліл, зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогену та нижчого галоїдалкілу; або їх фармацевтично прийнятних солей.

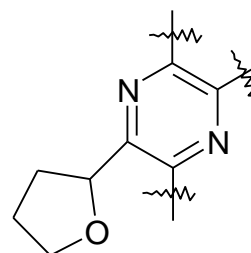
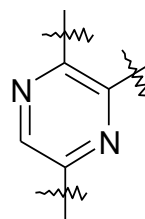
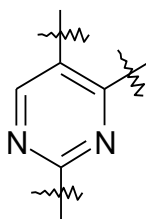
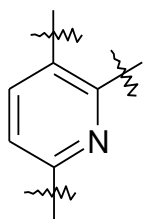
25 Сполуки формули (I) можуть мати один чи більше асиметричних атомів вуглецю і можуть, таким чином, існувати у вигляді енантіомерної суміші, суміші стереоізомерів або як оптично чисті сполуки. Сполуки формули (I) включають усі діастереомери, таутомери, рацемати та їх суміші.

30 Конкретні сполуки формули (I) описані в прикладах у вигляді індивідуальних сполук, а також у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей та фармацевтично прийнятних ефірів. Більш того, замісники, як зазначено в конкретних прикладах, описаних нижче, складають окремі втілення даного винаходу.

Окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де

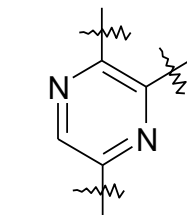
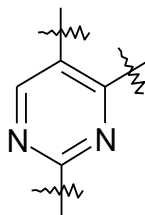
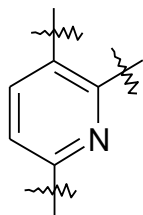


вибраний з групи, що складається з:



та

35 зокрема, групи, що складається з:



та

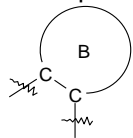
Друге окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де R^2 та R^3 позначає водень.

40 Окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де R^4 позначає 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, піридин-3-іл, 5-фторпіридин-3-іл, піримідин-5-іл або

піразин-2-іл, зокрема, піридин-3-іл, 5-фторпіридин-3-іл або піримідин-5-іл.

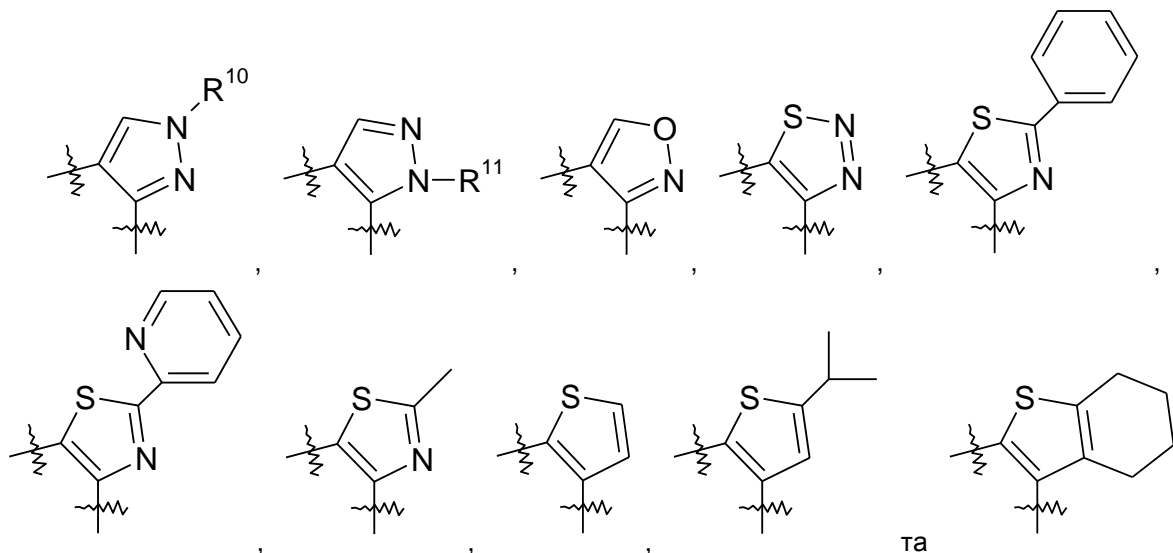
Ще одне окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де R^4 позначає піримідиніл, зокрема піримідин-5-іл.

Окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де

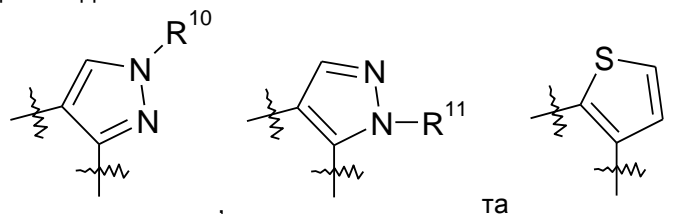


5

вибраний з групи (1), що складається з:



зокрема, групи, що складається з:



10

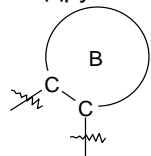
де R^{10} позначає нижчий алкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий галоїдалкіл, арил або гетероарил, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений циклоалкілом, зокрема, метил, етил, циклопропілметил, 2-метоксіетил, 2,2,2-трифторетил, 3,3,3-трифторпропіл, феніл або піридин-2-іл, ще конкретніше, метил;

15

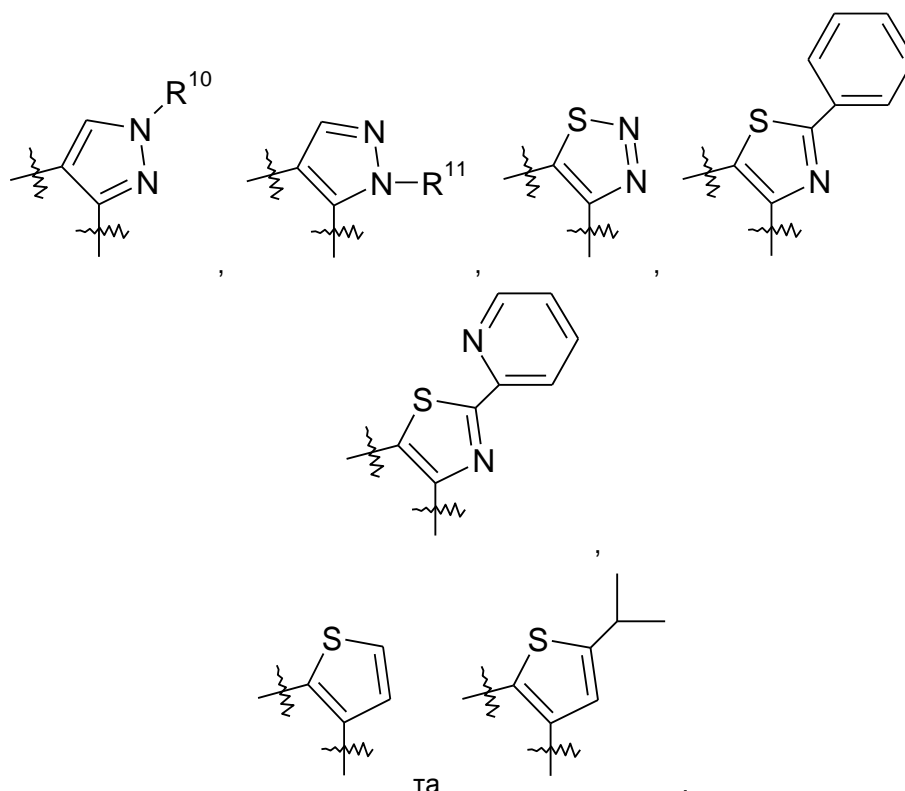
R^{11} позначає нижчий алкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий галоїдалкіл, нижчий гідроксіалкіл або гетероцикліл, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений циклоалкілом або гетероциклілом, зокрема метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклопропілметил, оксетан-2-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілметил, тетрагідрофуран-3-ілметил, 2-метоксіетил, 2-гідроксіетил, 2,2,2-трифторетил, 3,3,3-трифторпропіл або тетрагідрофуран-3-іл, ще конкретніше, метил або 2-метоксіетил.

20

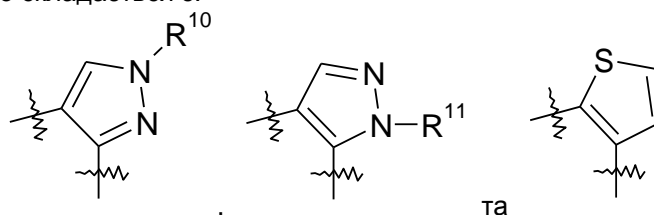
Друге окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де



вибраний з групи (1'), що складається з:

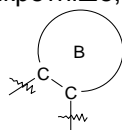


зокрема, групи, що складається з:



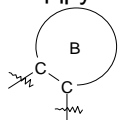
де R^{10} позначає нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкілом, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий галоїдалкіл, арил або гетероарил, зокрема, метил, етил, циклопропілметил, 2-метоксіетил, 2,2,2-трифторетил, 3,3,3-трифторпропіл, феніл або піридин-2-іл, ще конкретніше, метил;

R^{11} позначає нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкілом, нижчий алкокси-нижчий алкіл або нижчий галоїдалкіл, зокрема метил, циклопропілметил, 2-метоксіетил або 3,3,3-трифторпропіл, ще конкретніше, метил або 2-метоксіетил.



Хімічна структура описана вище та в даному винаході приєднана до амідного азоту у формулі (I) з її лівого боку та приєднана до амідного вуглецю у формулі (I) з її правого боку.

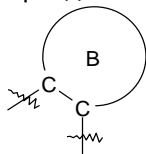
Друге окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де



вибраний з групи (1), як описано вище, і де R^1 позначає галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий алкіл- $C(O)-$, - O -нижчий галоїдалкіл, циклоалкіл, гетероцикліл або аміно, і де зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений нижчим алкілом, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу, зокрема, хлоро, метил, 1-гідроксіетил, 1-гідрокси-1-метилетил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, метоксиметил, метокси, 2,2,2-трифторетокси, ацетил, циклопропіл, циклобутил,

циклогексил, тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, азетидин-1-іл, піролідін-1-іл, морфолін-4-іл, 4-метилпіперазин-1-іл, етилметиламіно або 2-метоксietiламіно, ще конкретніше, 1-гідрокси-1-метилетил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, циклопропіл, тетрагідрофуран-3-іл або морфолін-4-іл.

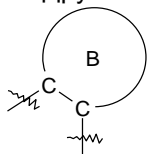
5 Ще одне окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище,



де вибраний з групи (1'), як описано вище, і де R^1 позначає нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл, зокрема метил, 1-гідроксietiл, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, метоксиметил, циклопропіл, циклогексил, тетрагідрофуран-2-іл або тетрагідрофуран-3-іл, ще конкретніше, ізопропіл, ізобутил або циклопропіл.

10

Друге окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де



вибраний з групи (1), як описано вище,

і де

R^5 та R^6 незалежно позначають водень, нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси, нижчий галоїдалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений диметиламіно або гетероциклілом, і де зазначений нижчий галоїдалкіл необов'язково заміщений гідроксилом, і де зазначений циклоалкіл необов'язково заміщений гідроксилом, і де зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або -C(O)-нижчим алкілом, зокрема, водень, метил, тетрагідрофуран-2-ілметил, етил, 2-метокси-1-метилетил, 2-гідроксietiл, 2-фторетил, 2-гідрокси-1,1-диметилетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трифтор-1-метилетил, 2-диметиламіноетил, пропіл, ізопропіл, 2,3-дигідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 3-гідрокси-2-метилпропіл, 3-гідрокси-2,2-диметилпропіл, 2,2-дифторпропіл, 3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл, 2-метокси-2-метилпропіл, бутил, ізобутил, 3-гідрокси-3-метилбутил, метокси, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 2-гідроксициклопентил, циклогексил, оксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідропіран-4-іл, 1-метилазетидин-3-іл, піролідін-3-іл, 1-метилпіролідін-3-іл, 1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-3-іл, 1-метилпіперидин-3-іл або 1-метилпіперидин-4-іл, ще конкретніше, водень, метил, етил, 2,2-дифторетил, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 2-гідроксициклопентил, 1-метилазетидин-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл або тетрагідрофуран-3-іл, або

15

20

25

30

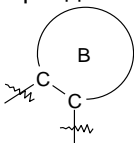
35

40

45

R^5 та R^6 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, піперидин, морфолін, піперазин, ізоксазолідін або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанове кільце, в якому кожен із зазначених азетидину, піролідину, піперидину, морфоліну, піперазину, ізоксазолідину або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанового кільця необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси, оксо та аміно, і де зазначений аміно заміщений 2 нижчими алкілами; R^5 та R^6 зокрема утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне або спірогетероциклічне кільце, вибране з групи, що складається з азетидин-1-ілу, 3-гідроксіязетидин-1-ілу, 3-фторазетидин-1-ілу, 3,3-дифторазетидин-1-ілу, піролідін-1-ілу, 2-метилпіролідін-1-ілу, 3-гідроксипіролідін-1-ілу, 3-метоксипіролідін-1-ілу, 2-гідроксиметилпіролідін-1-ілу, 3-диметиламінопіролідін-1-ілу, 2,5-диметилпіролідін-1-ілу, 2,2-диметилпіролідін-1-ілу, 3,3-диметилпіролідін-1-ілу, 3,3-дифторпіролідін-1-ілу, піперидин-1-ілу, 2-метилпіперидин-1-ілу, ізоксазолідін-2-ілу, морфолін-4-ілу, 3-оксопіперазин-1-ілу та 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-ілу, ще конкретніше, азетидин-1-ілу, ізоксазолідін-2-ілу або морфолін-4-ілу.

Ще одне окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище,

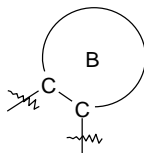


де вибраний з групи (1'), як описано вище,

і де

R^5 та R^6 незалежно позначають водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщені гетероциклілом, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл або циклоалкіл, зокрема водень, метил, тетрагідрофуран-2-ілметил, 2-метокси-1-метилетил, 2-гідроксіетил, ізопропіл, 2,3-дигідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, ще конкретніше, водень, метил або 2-гідрокси-2-метилпропіл, або

R^5 та R^6 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, піперидин, морфолін, піперазин або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанове кільце, де кожен із зазначених азетидину, піролідину, піперидину, морфоліну, піперазину або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанового кільця необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси, оксо та аміно, заміщеного 2 нижчими алкілами; R^5 та R^6 зокрема утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне або спірогетероциклічне кільце, виbrane з групи, що складається з азетидин-1-ілу, 3-гідроксіазетидин-1-ілу, піролідин-1-ілу, 2-метилпіролідин-1-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, 3-метоксипіролідин-1-ілу, 2-гідроксиметилпіролідин-1-ілу, 3-диметиламінопіролідин-1-ілу, 2,5-диметилпіролідин-1-ілу, 2,2-диметилпіролідин-1-ілу, 3,3-диметилпіролідин-1-ілу, 3,3-дифторпіролідин-1-ілу, піперидин-1-ілу, морфолін-4-ілу, 3-оксопіперазин-1-ілу та 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-ілу, ще зокрема морфолін-4-ілу.



Конкретні сполуки формули (I), у яких вибраний з групи, що складається з: вибраний з групи (1), як описано вище,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-диметилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-карбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-диметилкарбамоїл-1-(2-метоксіетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-диметилкарбамоїл-1-(2-метоксіетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-диметилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-метилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-циклопропілметил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-циклопропілметил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(морфолін-4-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(циклопропілметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(піперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(циклогексилметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,

[illegible]

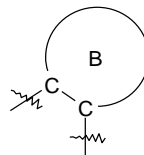
- 6-циклопропіл-N-[3-(2,2-диметилпіролідін-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл[1,2,3]тіадіазол-5-іл)аміду,
5 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл-2-фенілтіазол-5-іл)аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл-2-піридин-2-ілтіазол-5-іл)аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-диметилкарбамоїл-1-піридин-2-іл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
10 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
2-циклопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
15 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
2-ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
2-циклогексил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
20 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-циклопропілкарбамоїлтіофен-2-іл)аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]аміду,
25 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-ізопропіл-3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]аміду,
6-циклопропіл-N-(3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піразин-2-карбоксаміду,
30 N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбоксаміду,
N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піколінамід,у,
35 6-ізобутил-N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
6-циклопропіл-N-(1-етил-3-(метилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
6-циклопропіл-N-(1-етил-3-((тетрагідрофуран-2-іл)метилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
40 6-циклопропіл-N-(1-метил-3-((тетрагідрофуран-2-іл)метилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
6-циклопропіл-N-(3-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(метил)карбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
45 N-(3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-метил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбоксаміду,
6-(1-гідроксіетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
50 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
2-(2-метоксіетиламіно)-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
55 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-метил-4-метилкарбамоїлтіазол-5-іл)аміду,
6-ізопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
60

[illegible]

- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(2,2,2-трифтор-1-метилетилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2,2-дифторпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 5 6-хлор-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-ізобутилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(піперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 10 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-диметилкарбамоїл-1-етил-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-етил-5-(морфолін-4-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 15 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-фторетилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 20 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 25 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-метилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 6-ацетил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 30 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3-етилкарбамоїл-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-2-іл)аміду,
- 2-ізопропіл-5-(піридин-3-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 35 6-(1-гідроксіетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 5-(3-фторфеніламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 6-метоксиметил-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 40 5-(5-фторпіридин-3-іламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 5-(4-фторфеніламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 45 2-циклобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-етилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піразин-2-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 50 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-етил-5-етилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-етил-5-ізобутилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 55 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(етилметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-дипропілкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,
- 60

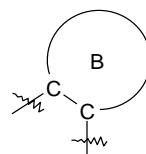
[illegible]

- 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(S)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[(S)-
 (тетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл}аміду,
 5 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[(R)-
 (тетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл}аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-метилкарбамоїл-1-
 оксетан-2-ілметил-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-
 10 метилпропілкарбамоїл)-1-оксетан-2-ілметил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-метилкарбамоїл-1-
 (тетрагідрофуран-3-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-
 метилпропілкарбамоїл)-1-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 15 3-(піримідин-5-іламіно)-6-піролідин-1-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-
 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-морфолін-4-іл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-
 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-азетидин-1-іл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-
 20 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-(етилметиламіно)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-
 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-
 диметиламіноетилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 25 2-циклопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-
 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(1-
 метилазетидин-3-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 2-ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-
 30 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 4-метил-5'-(піримідин-5-іламіно)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-6'-карбонової кислоти
 (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-
 (метоксиметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 35 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(ізоксазолідин-2-
 карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-
 гідроксициклопентилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 5-(піримідин-5-іламіно)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-
 40 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-
 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 2-(1-гідрокси-1-метилетил)-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-
 5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду, і
 45 6-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-
 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 або їх фармацевтично прийнятих солей.



- Іншими індивідуальними сполуками формули (I), де
 описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:
 50 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-
 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-
 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-5-
 55 метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 6-циклопропіл-N-[3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-

- (піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 2-ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 5 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]аміду,
 6-циклопропіл-N-(3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 10 6-ізобутил-N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 15 6-ізопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(3-метилоксетан-3-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 20 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2,2-дифторетилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 25 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)-піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 30 2-ізопропіл-5-(піридин-3-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 5-(5-фторпіридин-3-іламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-етилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 35 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(етилметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(R)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 40 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(S)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл}аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл}аміду,
 45 6-морфолін-4-іл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(1-метилазетидин-3-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 50 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(ізоксазолідин-2-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідроксициклопентилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, і
 6-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 55 або їх фармацевтично прийнятних солей.



Індивідуальними сполуками формули (I), де вибраний з групи (1'), як описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-диметилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,

5 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-карбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,

10 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-диметилкарбамоїл-1-(2-метоксіетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-диметилкарбамоїл-1-(2-метоксіетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

15 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-диметилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-метилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

20 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду,

25 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-циклопропілметил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-циклопропілметил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

30 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(морфолін-4-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(циклопропілметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(піперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

35 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(циклогексилметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(циклопентилметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,

40 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(ізопропілметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(піролідін-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

45 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-метилкарбамоїл-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-метоксиметил-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду,

50 6-циклопропіл-N-[1-метил-3-(2-метилпіролідін-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

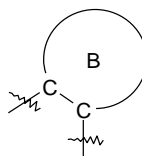
N-(3-циклогексилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

N-[3-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

55 6-циклопропіл-N-(3-циклопропілкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

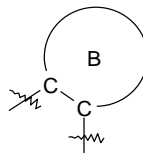
[illegible]

N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піколінамід,у,
 6-ізобутил-N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід,у,
 5 6-циклопропіл-N-(1-етил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід,у,
 6-циклопропіл-N-(1-етил-3-((тетрагідрофуран-2-іл)метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід,у,
 6-циклопропіл-N-(1-метил-3-((тетрагідрофуран-2-іл)метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід,у,
 10 6-циклопропіл-N-(3-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(метил)карбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід,у,
 N-(3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбоксамід,у,
 15 6-(1-гідроксіетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід,у,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід,у,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід,у,
 20 або їх фармацевтично прийнятних солей.



Іншими індивідуальними сполуками формули (I), де вибраний з групи (1'), як описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід,у,
 25 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід,у,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл]амід,у,
 30 6-циклопропіл-N-[3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід,у,
 2-ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід,у,
 35 6-циклопропіл-N-(3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід,у,
 6-ізобутил-N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід,у,
 40 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід,у,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід,у,
 або їх фармацевтично прийнятних солей.



Індивідуальними сполуками формули (I), де вибраний з групи (1'), як описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл[1,2,3]тіадіазол-5-іл)амід,у,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл-2-фенілтіазол-5-іл)амід,у,
 50 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл-2-

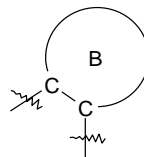
піридин-2-ілтіазол-5-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-циклопропілкарбамоїлтіофен-2-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-ізопропіл-3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]аміду,

або їх фармацевтично прийнятних солей.



Іншими індивідуальними сполуками формули (I), де

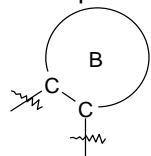
вибраний з групи (1'), як

описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:

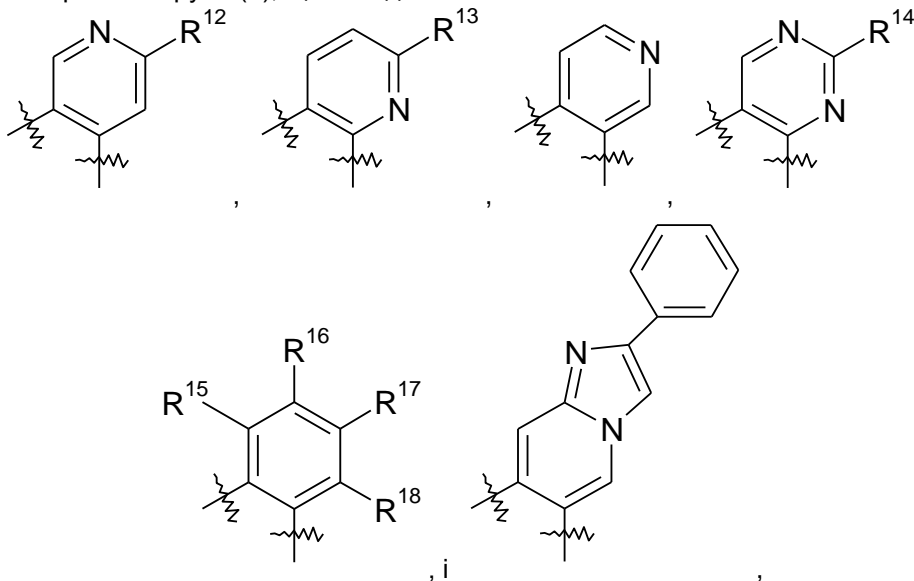
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]аміду,

або його фармацевтично прийнятних солей.

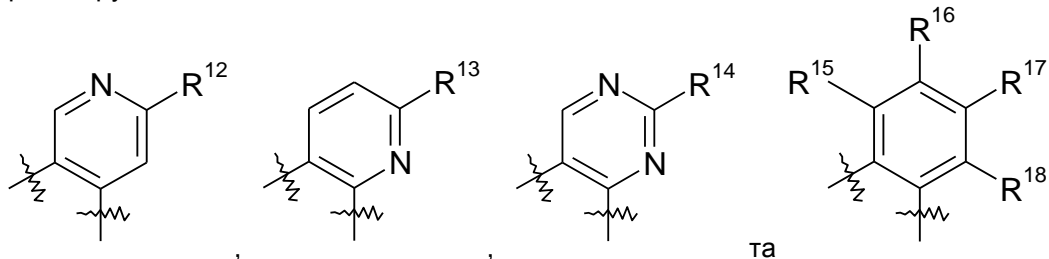
Окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де



вибраний з групи (2), що складається з:



зокрема, групи, що складається з:



де R^{12} позначає водень або галоген, зокрема водень;

R^{13} позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або тетрагідрофураніл, зокрема водень, метил або циклопропіл;

R^{14} позначає водень або нижчий алкіл, зокрема водень;

R^{15} позначає водень або галоген, зокрема водень;

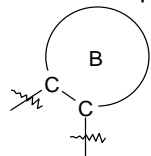
R^{16} позначає водень, галоген або діетиламінокарбоніл, зокрема фтор;

R^{17} позначає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий галоїдалкіл, ціано, 2-

гідроксіетокси, 2-метоксіетокси, 2-гідрокси-2-метилпропокси, 2-(гідроксикарбоніл)етил, 2-етоксикарбонілетил, метилкарбамоїлметокси або ацетиламіно, зокрема фтор;

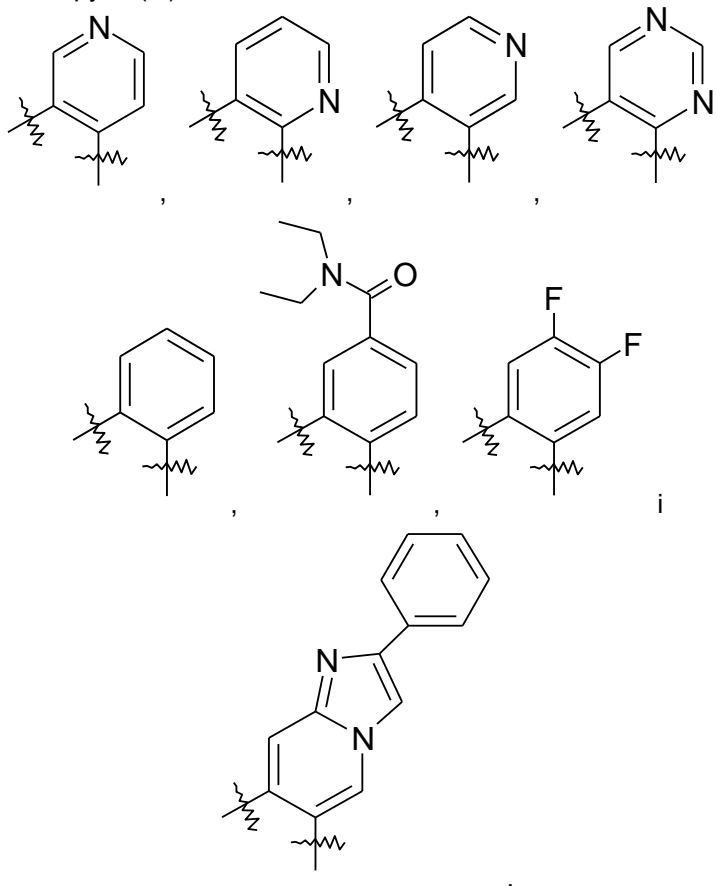
R^{18} позначає водень, галоген, нижчий алкіл або нижчий алкокси, зокрема водень.

Інше окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де

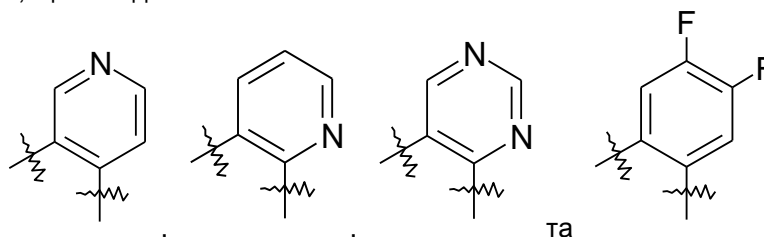


5

вибраний з групи (2'), що складається з:

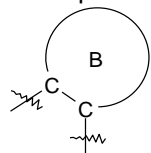


зокрема, групи, що складається з:



10

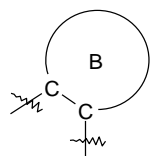
Окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де



вибраний з групи (2), як описано вище, і де R^1 позначає нижчий алкіл або циклоалкіл, зокрема ізопропіл, ізобутил, трет-бутил або циклопропіл, ще конкретніше, ізопропіл, трет-бутил або циклопропіл.

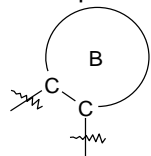
15

Друге окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де



вибраний з групи (2'), як описано вище, і де R^1 позначає нижчий алкіл або циклоалкіл, зокрема ізопропіл, трет-бутил або циклопропіл, ще конкретніше, циклопропіл.

Окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище, де



вибраний з групи (2), як описано вище,

5

і де

R^5 та R^6 незалежно позначають водень, нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий галоїдалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або гетероциклі, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений гетероциклілом, і де зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений нижчим алкілом, зокрема водень, метил, тетрагідрофуран-2-ілметил, етил, 2-гідрокси-1-метилетил, 2-гідрокси-1,1-диметилетил, 2-метоксіетил, 2-метокси-1-метилетил, 2-гідроксіетил, 2-ізопропоксиетил, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, 2,3-дигідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 2-метокси-2-метилпропіл, 3-метокси-2,2-диметилпропіл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофуран-3-іл, оксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл або тетрагідропіран-4-іл, ще конкретніше, водень, метил, 2-метокси-1-метилетил, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 2-метокси-2-метилпропіл або циклопропіл, або

10

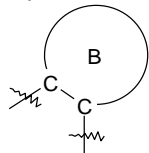
15

R^5 та R^6 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, піперазин або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанове кільце, в якому кожен із зазначених азетидину, піролідину, піперазину або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанового кільця необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси, оксо та аміно, і де зазначений аміно заміщений 2 нижчими алкілами; R^5 та R^6 зокрема утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне або спірогетероциклічне кільце, вибране з групи, що складається з азетидин-1-ілу, 3-гідроксіазетидин-1-ілу, 3,3-дифторазетидин-1-ілу, піролідін-1-ілу, 2-метилпіролідін-1-ілу, 3-гідроксипіролідін-1-ілу, 3-метоксипіролідін-1-ілу, 2-гідроксиметилпіролідін-1-ілу, 3-диметиламінопіролідін-1-ілу, 2,5-диметилпіролідін-1-ілу, 2,2-диметилпіролідін-1-ілу, 3,3-диметилпіролідін-1-ілу, 3,3-дифторпіролідін-1-ілу, 3-оксопіперазин-1-ілу та 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-ілу.

20

25

Ще одне окреме втілення даного винаходу стосується сполук формули (I), як описано вище,



де

вибраний з групи (2'), як описано вище,

30

і де

R^5 та R^6 незалежно позначають водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений гетероциклілом, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або гетероциклі, необов'язково заміщений нижчим алкілом, зокрема водень, метил, тетрагідрофуран-2-ілметил, 2-гідрокси-1-метилетил, 2-гідрокси-1,1-диметилетил, 2-метоксіетил, 2-метокси-1-метилетил, 2-гідроксіетил, 2-ізопропоксиетил, 2,3-дигідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 2-метокси-2-метилпропіл, 3-метокси-2,2-диметилпропіл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофуран-3-іл, оксетан-3-іл або 3-метилоксетан-3-іл, ще конкретніше, водень, 2-метокси-1-метилетил, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 2-метокси-2-метилпропіл або циклопропіл, або

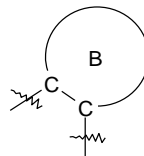
35

40

R^5 та R^6 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, піперазин або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанове кільце, в якому кожен із зазначених азетидину, піролідину, піперазину або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанового кільця необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси, оксо та аміно, і де зазначений аміно заміщений 2 нижчими алкілами; R^5 та R^6 зокрема утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне або спірогетероциклічне кільце, вибране з групи, що складається з азетидин-1-ілу, 3-гідроксіазетидин-1-ілу, 3,3-дифторазетидин-1-ілу, піролідін-1-ілу, 2-метилпіролідін-1-ілу,

45

3-гідроксипіролідін-1-ілу, 3-метоксипіролідін-1-ілу, 2-гідроксиметилпіролідін-1-ілу, 3-диметиламінопіролідін-1-ілу, 2,5-диметилпіролідін-1-ілу, 2,2-диметилпіролідін-1-ілу, 3,3-диметилпіролідін-1-ілу, 3,3-дифторпіролідін-1-ілу, 3-оксопіперазин-1-ілу та 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-ілу.



5 Індивідуальними сполуками формули (I), де вибраний з групи (2), як описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(піролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-диметилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (2-метилкарбамоїлфеніл)аміду,

6-циклопропіл-N-[4-(3-диметиламінопіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(3,3-дифторпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-(4-циклопропілкарбамоїлпіридин-3-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

N-(4-циклобутилкарбамоїлпіридин-3-іл)-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2,5-диметилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(5-гідрокси-3,6-дигідро-2H-піразин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

N-(4-циклопентилкарбамоїлпіридин-3-іл)-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(3-метоксипіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(3,3-диметилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2-гідрокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

N-[4-(азетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2-гідроксietилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2,3-дигідроксипропілкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-[(3-гідроксипропіл)метилкарбамоїл]піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2-метокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-[(2-гідроксietил)метилкарбамоїл]піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

N-(4-циклогексилкарбамоїлпіридин-3-іл)-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2-гідроксиметилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

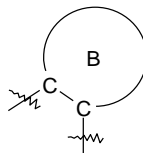
- 7-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно}-2-фенілімідазо[1,2-
а]піридин-6-карбонової кислоти метиламіду,
6-циклопропіл-N-[4-(3-гідроксіазетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
5 6-циклопропіл-N-[4-(2,2-диметилпіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
6-циклопропіл-N-[4-[(2,3-дигідроксипропіл)метилкарбамоїл]піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
6-циклопропіл-N-[4-(3-гідроксипіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
10 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
6-циклопропіл-N-[4-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-
метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
15 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-
метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
2-(2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбоксамідо)-N4,N4-діетил-N1-
метилтерефталаміду,
5-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}-піримідин-4-карбонової
20 кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-
метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-
ізопропоксіетилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
25 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(тетрагідрофуран-3-
ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {4-[(тетрагідрофуран-2-
ілметил)карбамоїл]піридин-3-іл}аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-
30 метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(оксетан-3-
ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4,5-дифтор-2-(2-
гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду,
35 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-метокси-2-
метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(3-метокси-2,2-
диметилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-N-(2-((2-метоксіетил)(метил)карбамоїл)піридин-3-іл)-3-(піримідин-5-
40 іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
5-(6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамідо)-N-(2-метоксіетил)-N-
метилпіримідин-4-карбоксаміду,
6-циклопропіл-N-(3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-4-іл)-3-(піримідин-5-
іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
45 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(3-метилоксетан-3-
ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
5-(6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамідо)-N-(2-гідрокси-2-
метилпропіл)-N-метилпіримідин-4-карбоксаміду,
6-циклопропіл-N-(2-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(метил)карбамоїл)піридин-3-іл)-3-(піримідин-
50 5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-
метилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-1,1-
диметилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
55 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-
метилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-
диметилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-циклопропіл-2-
60 метилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,

[illegible]

- метилкарбамоїлфеніл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-метокси-2-метилкарбамоїлфеніл)аміду,
- 5 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[метил(тетрагідропіран-4-іл)карбамоїл]піридин-3-іл}аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[метил-(2,2,2-трифторетил)карбамоїл]піридин-3-іл}аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-
- 10 (циклопропілметилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-метилпiperидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]аміду,
- 15 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(3-метилморфолін-4-карбоніл)піридин-3-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-хлор-4-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [6-хлор-4-(2-гідрокси-2-
- 20 метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-ціано-2-метилкарбамоїлфеніл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-ціано-2-(2-гідрокси-2-
- метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду,
- 25 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3,4-диметил-2-метилкарбамоїлфеніл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-циклопропіл-2-диметилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-6-
- 30 метилпіридин-3-іл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[(2-гідроксіетил)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[етил-(2-гідроксіетил)карбамоїл]піридин-3-іл}аміду,
- 35 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідроксіетилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-
- 6-циклопропілпіридин-3-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-1,1-
- 40 диметилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-ацетиламіно-2-метилкарбамоїлфеніл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(3-метилоксетан-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
- 45 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[метил(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]піридин-3-іл}аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(оксетан-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-
- 50 6-метилпіридин-3-іл]аміду,
- 5-{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}-2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-4,5-дифторфеніл)аміду,
- 55 5-{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}-2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти метиламіду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4,5-дифтор-2-метилкарбамоїлфеніл)аміду,
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-фтор-6-
- 60 метилкарбамоїлфеніл)аміду,

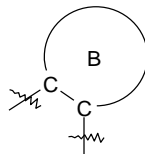
[illegible]

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2,3-дифтор-6-метилкарбамоїлфеніл)аміду,
 3-(4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}-3-метилкарбамоїлфеніл)пропіонової кислоти,
 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 2-ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, і
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-метилкарбамоїлфеніл]аміду,
 або їх фармацевтично прийнятих солей.



Іншими індивідуальними сполуками формули (I), де вибраний з групи (2), як описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:

6-циклопропіл-N-(4-циклопропілкарбамоїлпіридин-3-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(2-метокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 5-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}піримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4,5-дифтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-метокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-N-(2-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(метил)карбамоїл)піридин-3-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-циклопропіл-2-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-6-метилпіридин-3-іл]аміду,
 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, і
 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 або їх фармацевтично прийнятих солей.

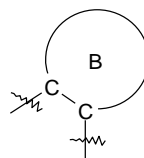


Індивідуальними сполуками формули (I), де вибраний з групи (2'), як описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(піролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-диметилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду,
 6-циклопропіл-N-[4-(3-диметиламінопіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-

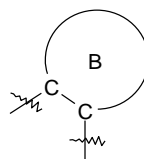
- іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(2-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(3,3-дифторпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 5 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-(4-циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-
 імідової кислоти,
 N-(4-циклобутилкарбамоїл)піридин-3-іл)-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-
 імідової кислоти,
 10 6-циклопропіл-N-[4-(2,5-диметилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(5-гідрокси-3,6-дигідро-2Н-піразин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-
 5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 N-(4-циклопентилкарбамоїл)піридин-3-іл)-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-
 15 імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(3-метоксипіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(3,3-диметилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 20 6-циклопропіл-N-[4-(2-гідрокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 N-[4-(азетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-
 імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(2-гідроксietилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-
 25 імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(2,3-дигідроксипропілкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 30 6-циклопропіл-N-[4-[(3-гідроксипропіл)метилкарбамоїл]піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(2-метокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-[(2-гідроксietил)метилкарбамоїл]піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 35 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 N-(4-циклогексилкарбамоїл)піридин-3-іл)-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-
 імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 40 6-циклопропіл-N-[4-(2-гідроксиметилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(3-гідроксіязетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(2,2-диметилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 45 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-[(2,3-дигідроксипропіл)метилкарбамоїл]піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 50 6-циклопропіл-N-[4-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-
 метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-
 55 метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 5-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}піримідин-4-карбонової
 кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-
 метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 60 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-

ізопропоксіетилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(тетрагідрофуран-3-
 ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {4-[(тетрагідрофуран-2-
 5 ілметил)карбамоїл]піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-
 метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(оксетан-3-
 ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 10 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-метокси-2-
 метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(3-метокси-2,2-
 диметилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-N-(2-((2-метоксіетил)(метил)карбамоїл)піридин-3-іл)-3-(піримідин-5-
 15 іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 5-(6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамідо)-N-(2-метоксіетил)-N-
 метилпіримідин-4-карбоксаміду,
 6-циклопропіл-N-(3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-4-іл)-3-(піримідин-5-
 іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 20 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(3-метилоксетан-3-
 ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 5-(6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамідо)-N-(2-гідрокси-2-
 метилпропіл)-N-метилпіримідин-4-карбоксаміду,
 6-циклопропіл-N-(2-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(метил)карбамоїл)піридин-3-іл)-3-(піримідин-
 25 5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-
 метилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-1,1-
 диметилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 30 або їх фармацевтично прийнятих солей.



Іншими індивідуальними сполуками формули (I), де вибраний з групи (2'), як описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:

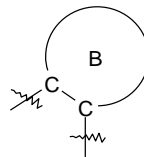
6-циклопропіл-N-(4-циклопропілкарбамоїл)піридин-3-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-
 імідової кислоти,
 35 6-циклопропіл-N-[4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[4-(2-метокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-
 іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 5-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}піримідин-4-карбонової
 40 кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-
 метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-
 метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 45 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-метокси-2-
 метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
 або їх фармацевтично прийнятих солей.



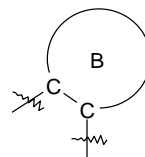
Індивідуальними сполуками формули (I), де вибраний з групи (2'), як описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:

50 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (2-
 метилкарбамоїл)феніл]аміду,

2-(2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбоксамідо)-N4,N4-діетил-N1-метилтерефталаміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4,5-дифтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду,
або їх фармацевтично прийнятих солей.



Іншими індивідуальними сполуками формули (I), де вибраний з групи (2'), як описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4,5-дифтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду,
або його фармацевтично прийнятих солей.

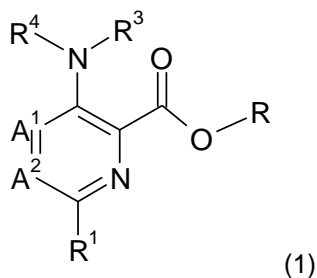


Індивідуальними сполуками формули (I), де вибраний з групи (2'), як описано вище, є сполуки, вибрані з групи, що складається з:
7-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти метиламіду,
або його фармацевтично прийнятих солей.

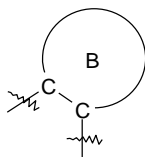
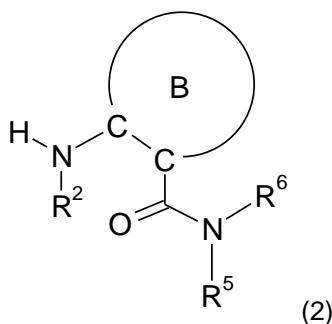
Необхідно взяти до уваги, що сполуки загальної формули (I) за даним винаходом можуть бути дериватизовані по функціональним групам з одержанням похідних, які здатні перетворюватися на батьківські сполуки в умовах *in vivo*.

Даний винахід, крім того, стосується способу одержання сполук формули (I), як визначено вище, який включає:

взаємодію сполуки формули (1)



зі сполукою формули (2)



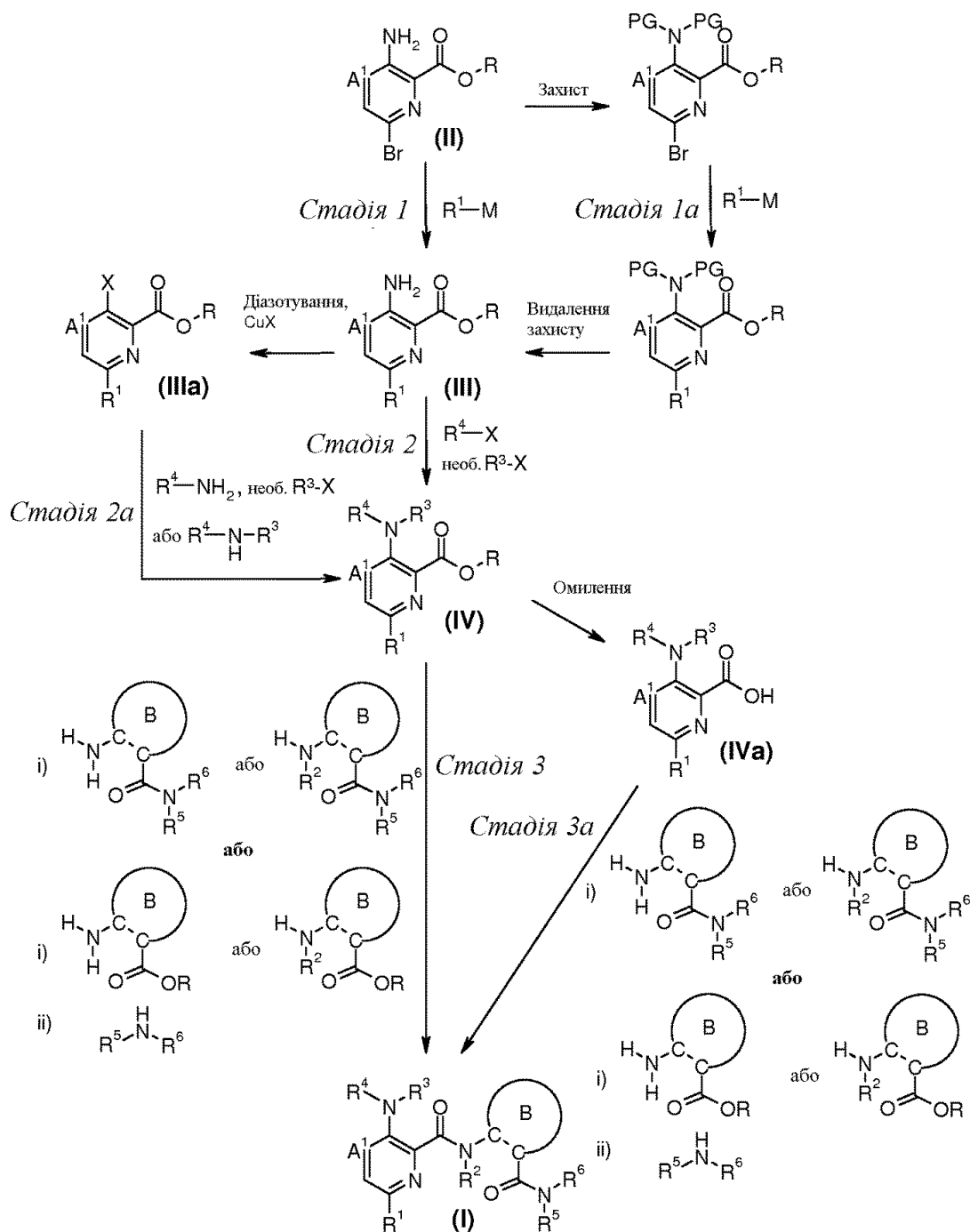
де A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^6 є такими, як визначено вище, і R позначає водень або нижчий алкіл та, у разі потреби, перетворення сполук на їх фармацевтично прийнятні солі.

Реакція, описана вище, може бути проведена при умовах, наведених в описі та прикладах, або при умовах, добре відомих кваліфікованому фахівцю.

Сполуки формул (1) та (2) можуть бути одержані способами, відомими в рівні техніки або як описано нижче чи аналогічними способами.

Даний винахід також стосується сполук формули (I), як описано вище, які одержані описаним вище способом

5 Сполуки загальної формули (I), у яких $A^1 = \text{CH}$ або N та $A^2 = \text{CR}^{19}$, можуть бути одержані, як показано на схемах 1 та 2 та в загальних методиках 1, 2a, 2b та 2c.



10

Схема 1

Загальна методика 1:

Стадія 1:

Сполуки формули (II), де R = нижчий алкіл, є комерційно доступними або можуть бути одержані з піридин-2,3-дикарбонової кислоти відповідно до US 2006/0199960 (для A^1 та $A^2 = \text{CH}$)

або з алкіл-3-аміно-2-піразинкарбоксилату, або з 3-аміно-2-піразинкарбонової кислоти відповідно до, наприклад, Heterocycles 2005, 65, 2321, або WO 2007/061360 (для $A^1 = N$ та $A^2 = CH$).

Сполуки формули (II) можуть бути перетворені на сполуки формули (III) шляхом каталізованої паладієм реакції зв'язування з органометалевим реагентом R^1 -M (наприклад, органоборонова кислота або ефір органоборонової кислоти) з використанням паладієвого каталізатора (наприклад, Pd_2dba_3) та основи (наприклад, фосфату калію) в органічному розчиннику (наприклад, діоксані), шляхом обробки сполуки формули (II) спиртом (наприклад, метанолом) та основою (наприклад, гідридом натрію або карбонатом цезію) в органічному розчиннику (наприклад, метанолі або ДМСО), або шляхом Cu-каталізованої реакції з аміном з використанням джерела міді (наприклад, броміду міді), ліганду (наприклад, BINOL) та основи (наприклад, карбонату цезію) в органічному розчиннику (наприклад, ДМФ). Сполуки формули (III) можуть бути виділені та очищені звичайними способами.

Сполуки формули (II), де R = H, є комерційно доступними або можуть бути одержані відповідно до WO 2008/106692 та згодом перетворені на сполуки формули (II), де R = нижчий алкіл, стандартними способами, відомими кваліфікованим фахівцям.

Стадія 1a:

Сполуки формули (II), де R = нижчий алкіл, також можуть бути перетворені на сполуки формули (III) відповідно до способів, описаних в US 2006/0199960, шляхом i) захисту аміногрупи придатною захисною групою (наприклад, Boc), використовуючи, наприклад, ди-трет-бутилдикарбонат в присутності органічної або неорганічної основи (наприклад, DMAP або триетиламіну) в органічному розчиннику, ii) Pd-каталізованої реакції зв'язування з органометалевим реагентом R^1 -M (наприклад, органоцинковим реагентом або реагентом органоолова) з використанням паладієвого каталізатора (наприклад, $Pd(PPh_3)_4$) та основи (наприклад, карбонату калію) в органічному розчиннику (наприклад, діоксані), обробкою сполуки формули (II) спиртом (наприклад, метанолом) та основою (наприклад, гідридом натрію або карбонатом цезію) в органічному розчиннику (наприклад, метанолі або ДМСО), або Cu-каталізованої реакції з аміном з використанням джерела міді (наприклад, броміду міді), ліганду (наприклад, BINOL) та основи (наприклад, карбонату цезію) в органічному розчиннику (наприклад, ДМФ), та iii) депротекції аміногрупи, використовуючи, наприклад, органічну або неорганічну кислоту (наприклад, HCl або трифтороцтову кислоту) в органічному розчиннику. Сполуки формули (III) можуть бути виділені та очищені звичайними способами.

Стадія 2:

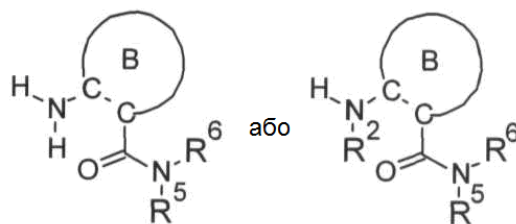
Сполука формули (IV), де $R^3 = H$, може бути одержана, наприклад, Pd-каталізованим арилуванням аміногрупи сполук формули (III), використовуючи арилгаліди або гетероарилгаліди (наприклад, 5-бромпіридин) R^4 -X, паладієвий каталізатор (наприклад, $PdOAc_2$), придатний ліганд (наприклад, 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен) та основу (наприклад, карбонат калію) в органічному розчиннику (наприклад, толуол, о-ксилол). Сполука формули (IV), де R^3 = нижчий алкіл, може бути одержана, наприклад, Pd-каталізованим арилуванням, як описано вище, та подальшим алкілуванням, використовуючи алкілгалід (наприклад, метилйодид) або алкілтрифлат R^3 -X та основу (наприклад, NaNH) в органічному розчиннику (наприклад, ДМФ). Сполуки формули (IV) можуть бути виділені та очищені звичайними способами.

Стадія 2a:

Сполуки формули (IIIa) где R = нижчий алкіл, можуть бути одержані відповідно до US 2006/0199960. Альтернативно, сполуки формули (III) можуть бути перетворені на сполуки формули (IIIa), де X = галоген, шляхом діазотування з використанням, наприклад, нітриту натрію або трет-бутилнітриту та подальшим заміщенням з використанням придатного галіду міді. Сполука формули (IV), де $R^3 = H$, може бути одержана, наприклад, Pd-каталізованим амінуванням сполук формули (IIIa) з використанням ариламінів або гетероариламінів (наприклад, 5-амінопіридину) R^4 -NH₂, паладієвого каталізатора (наприклад, $PdOAc_2$), придатного ліганду (наприклад, 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену) та основи (наприклад, карбонату калію) в органічному розчиннику (наприклад, толуол, о-ксилол). Сполука формули (IV), де R^3 = нижчий алкіл, може бути одержана, наприклад, Pd-каталізованим амінуванням, як описано раніше, з використанням ариламінів чи гетероариламінів R^4 -NH-R³ або шляхом, наприклад, Pd-каталізованого амінування, як описано раніше, з використанням ариламінів чи гетероариламінів R^4 -NH₂ та подальшим алкілуванням алкілгалідами або алкілтрифлатами R^3 -X, як описано вище. Сполуки формули (IV) можуть бути виділені та очищені звичайними способами.

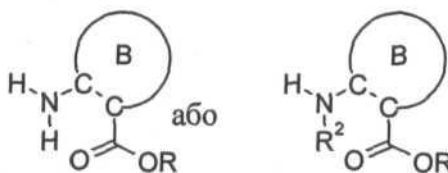
Стадія 3:

Сполука формули (IV) може бути перетворена на сполуки формули (I) шляхом прямого амінолізу ефірної групи з використанням амідів аміноарильних карбонових кислот або амідів аміногетероарильних карбонових кислот



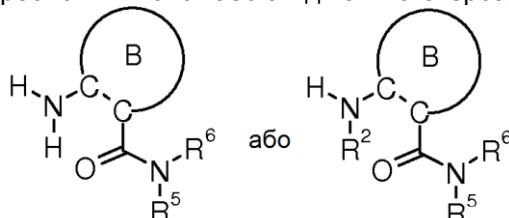
та кислоти Льюїса (наприклад, хлориду триметилалюмінію або диметилалюмінію) в органічному розчиннику (наприклад, толуолі або діоксані).

Сполуку формули (IV) також може бути перетворена на сполуки формули (I) шляхом прямого амінолізу ефірної групи, як описано вище, використовуючи аміноарильні карбоксилати або аміногетероарильні карбоксилати

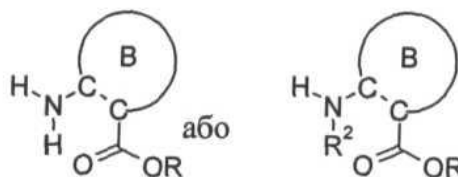


де R = H або нижчий алкіл. Утворений таким чином інтермедіат можна потім перетворити на сполуки формули (I) шляхом як прямого амінолізу ефірної групи, як описано вище, з використанням амінів $R^5\text{-NH-R}^6$, так і формуванням амідного зв'язку вільної карбоксилатної групи з використанням амінів $R^5\text{-NH-R}^6$, зв'язувального реагенту (наприклад, ангідриду пропілфосфонові кислоти, HATU, TBTU) та органічної основи (наприклад, N,N-діізопропілетиламіну, N-метилморфоліну або триетиламіну) в органічному розчиннику (наприклад, ДМФ, етилацетаті, ТГФ). Сполуки формули (I) можуть бути виділені та очищені звичайними способами.

Аміди аміноарильних карбонових кислот або аміди аміногетероарильних карбонових кислот



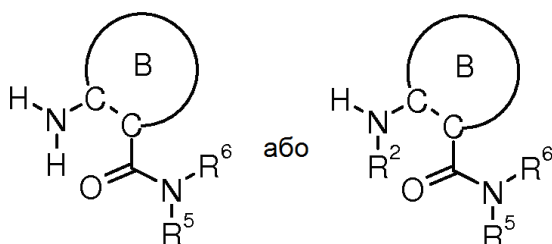
так само як і аміноарильні карбоксилати або аміногетероарильні карбоксилати



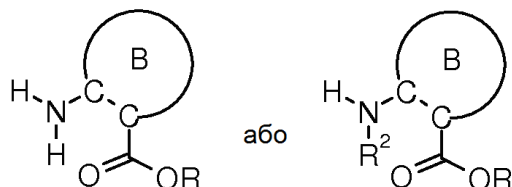
де R = H або нижчий алкіл, є комерційно доступними або можуть бути одержані стандартними способами, відомими кваліфікованому фахівцю та описаними у відповідних прикладах.

Стадія 3а:

Альтернативно, ефірні групи сполуки формули (IV) можуть бути омилені до відповідних вільних кислот (IVa) з використанням неорганічної основи (наприклад, гідроксиду літію, гідроксиду натрію) в органічному розчиннику (наприклад, етанолі, діоксані, ТГФ) або їх суміші. Сполука формули (IVa) потім може бути перетворена на сполуки формули (I) шляхом формування амідного зв'язку, як описано вище, з використанням амідів аміноарильних карбонових кислот або амідів аміногетероарильних карбонових кислот



Сполука формули (IVa) також може бути перетворена на сполуки формули (I) шляхом формування амідного зв'язку, як описано вище, використовуючи аміноарильні карбоксилати або аміногетероарильні карбоксилати

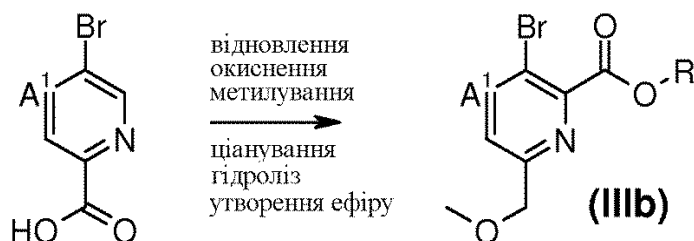


де R = H або нижчий алкіл. Утворений у такий спосіб інтермедіат можна потім перетворити на сполуки формули (I) шляхом як прямого амінолізу ефірної групи, як описано вище, так і формуванням амідного зв'язку вільної карбоксилатної групи, як описано вище, з використанням амінів R⁵-NH-R⁶. Сполуки формули (I) можуть бути виділені та очищені звичайними способами.

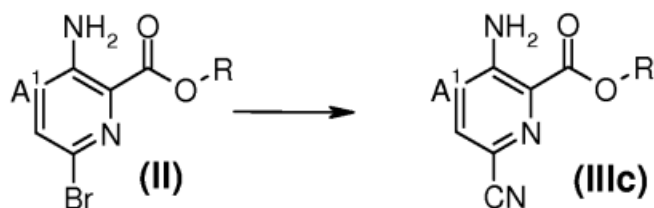
Сполуки формули (I) також можуть бути одержані відповідно до способів, описаних вище, шляхом реверсування порядку реакційних стадій 2/2a та 3/3a.

Сполуки формули (I), де A¹ = CH або N і A² = CH, які не можуть бути синтезовані, як показано на Схемі 1 та в рамках загальної методики 1, можуть бути одержані з проміжних сполук формули (IIIb), (IIIc) або (IIId), як показано на Схемі 2 та описано в загальних методиках 2a, 2b та 2c.

Загальна методика 2a:



Загальна методика 2b:



Загальна методика 2c:

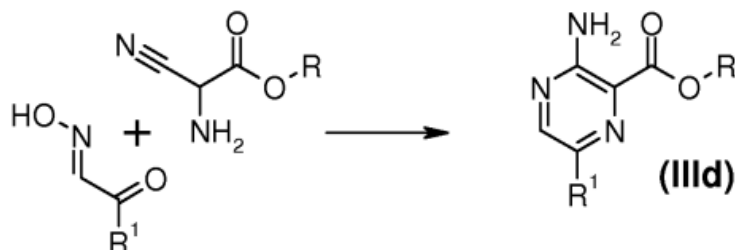


Схема 2

Загальна методика 2a:

Використовуючи як вихідну сполуку комерційно доступні 5-бромпіридин-2-карбонову кислоту

або 5-бромпіразин-2-карбонову кислоту, проміжна сполука формули (IIIb) може бути одержана у такий спосіб:

i) відновлення карбоксилату з використанням відновлювального агента (наприклад, борогідриду натрію, боран-диметилсульфіду) в органічному розчиннику (наприклад, ТГФ)

ii) окиснення піридину до піридин-N-оксиду з використанням окисника (наприклад, м-хлорбензойної кислоти) в органічному розчиннику (наприклад, дихлорметані)

iii) алкілювання гідроксигрупи з використанням алкілувального реагенту (наприклад, метилйодиду) та придатної неорганічної основи (наприклад, гідриду натрію) в органічному розчиннику (наприклад, ТГФ або діоксані)

iv) ціанування піридин-N-оксиду з використанням, наприклад, ціанотриметилсилану, придатної основи (наприклад, триетиламіну) в органічному розчиннику (наприклад, ацетонітрилі або ДМФ)

v) гідроліз нітрилу для вивільнення вільної кислоти з використанням сильної неорганічної основи (наприклад, гідроксиду калію) в органічному розчиннику (наприклад, метанолі або етанолі)

vi) утворення ефіру через кислотну групу з використанням, наприклад, спирту в присутності сильної кислоти, алкілгаліду або спеціального алкілувального реагенту (наприклад, триметилсиліл-діазометану).

Проміжні сполуки формули (IIIb) згодом можуть бути перетворені на сполуки загальної формули (I) за допомогою загальних методик, описаних вище.

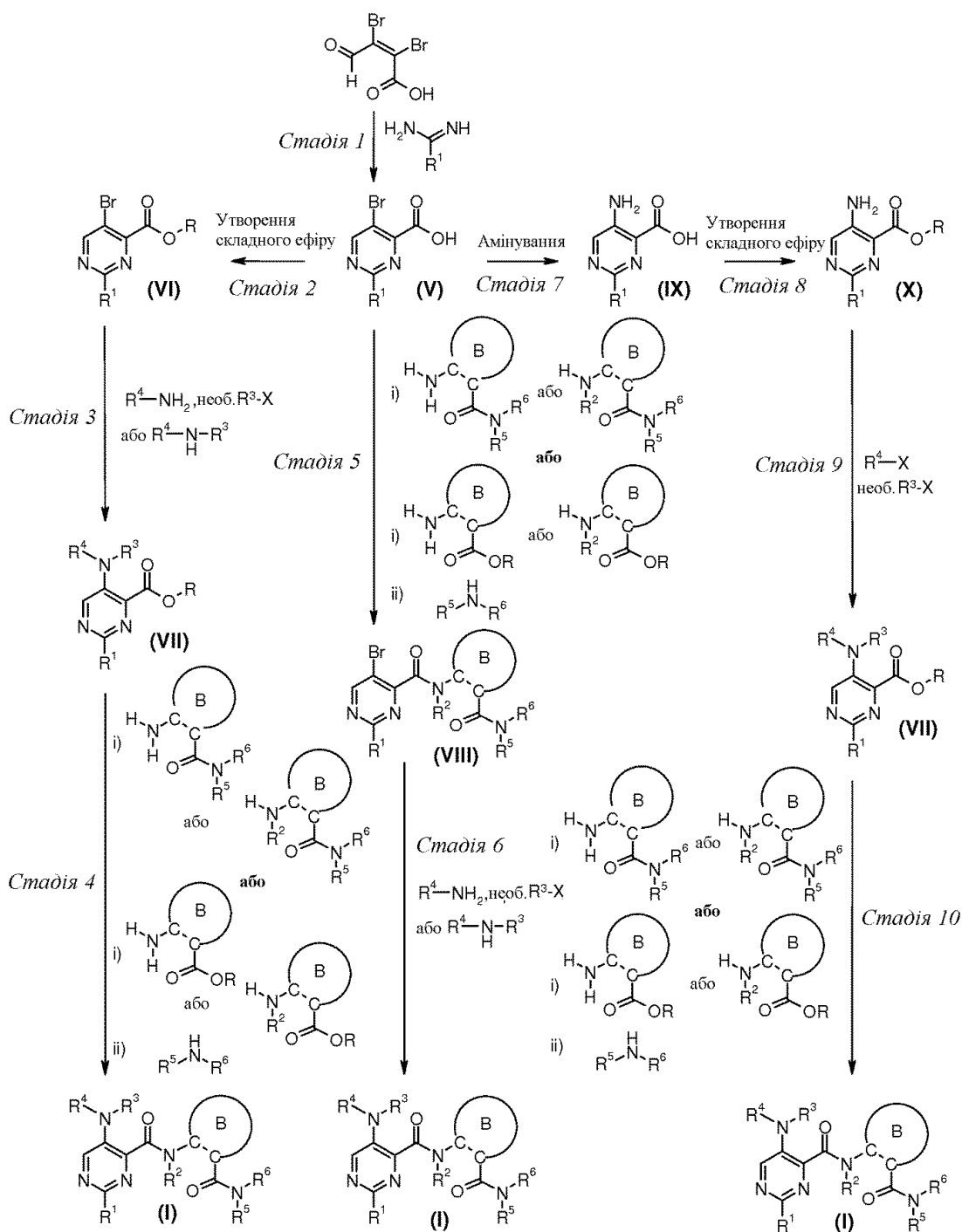
Загальна методика 2b:

Використовуючи як вихідні сполуки формули (II), де R = нижчий алкіл, проміжні сполуки формули (IIIc) можуть бути одержані шляхом заміни бромі на нітрильну групу з використанням, наприклад, ціаніду міді(I) в органічному розчиннику, такому як, наприклад, ДМФ. Ці проміжні сполуки також можуть бути перетворені на сполуки загальної формули (I) за допомогою загальних методик, описаних вище. або нітрильна група може бути додатково перетворена на, наприклад, карбонову кислоту (через гідроліз), алкілкарбоксилат (через гідроліз та формування ефіру), спирт (через гідроліз та відновлення), кетон (через гідроліз, активацію, наприклад, амід Вейнреба та алкілювання з, наприклад, реагентом Гриняра) або аміногрупу (через гідроліз і реакцію Куртіуса), які можуть бути далі заміщені, наприклад, алкільними групами як на стадії різних інтермедіатів, так і на стадії кінцевого продукту. Ці інтермедіати згодом можуть бути перетворені на сполуки загальної формули (I) шляхом загальних методик, описаних вище.

Загальна методика 2c:

Сполуки формули (IIId), де R = нижчий алкіл, можуть бути одержані при використанні як вихідної сполуки ефіру аміноціанооцтової кислоти та придатного оксиму α -кетоальдегіду відповідно до J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 1621 або US 2006/199828.

Сполуки загальної формули (I), де A^1 позначає CH і A^2 позначає N, можуть бути одержані, як зображено на схемах 3 та 4 і в загальних методиках 3 та 4.



Загальна методика 3:

Стадія 1:

Сполуки формули (V) є комерційно доступними або можуть бути одержані відповідно до загальних способів, описаних в, наприклад, WO 2000/066566 або WO 2005/021500, шляхом конденсації, наприклад, мукобромної кислоти з придатним амідом, що містить залишок R^1 , в присутності органічної основи (наприклад, етилату натрію) в органічному розчиннику (наприклад, етанолі) при кімнатній або підвищеній температурі.

Стадія 2:

Сполука формули (V) може бути перетворена на сполуки формули (VI), де R = нижчий алкіл, шляхом утворення ефіру з використанням наприклад, спирту в присутності сильної кислоти, спирту в присутності реагенту, що утворює хлорангідрид (наприклад, тіонілхлориду), алкілгаліду

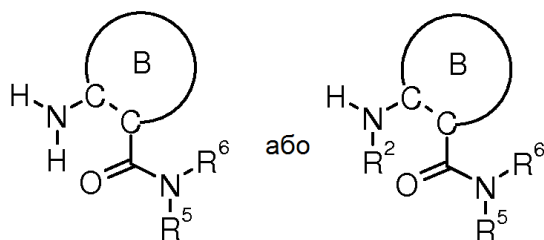
в присутності основи або спеціального алкілувального реагенту (наприклад, триметилсиліл-діазометану). Сполуки формули (VI) можуть бути виділені та очищені звичайними способами.

Стадія 3:

Сполука формули (VII), де $R^3 = H$, може бути одержана, наприклад, каталізованим паладієм амінуванням сполук формули (VI), як описано вище, з використанням ариламінів або гетероариламінів (наприклад, 5-амінопіридину) R^4-NH_2 . Сполука формули (VII), де $R^3 =$ нижчий алкіл, може бути одержана, наприклад, каталізованим паладієм амінуванням, як описано вище, з використанням ариламінів або гетероариламінів R^4-NH-R^3 , або шляхом, наприклад, каталізованого паладієм амінування сполук формули (VI), як описано вище, з використанням ариламінів або гетероариламінів R^4-NH_2 та подальшим алкілуванням алкілгалідами або алкілтрифлатами R^3-X , як описано вище. Сполуки формули (VII) можуть бути виділені та очищені звичайними способами.

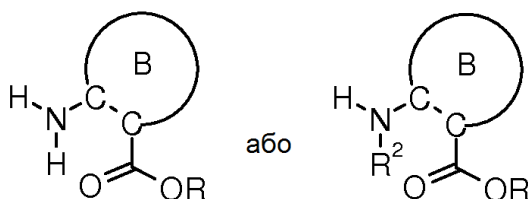
Стадія 4:

Сполука формули (VII) може бути перетворена на сполуки формули (I) шляхом прямого амінолізу ефірної групи, як описано вище, з використанням амідів аміноарильних карбонових кислот або амідів аміногетероарильних карбонових кислот



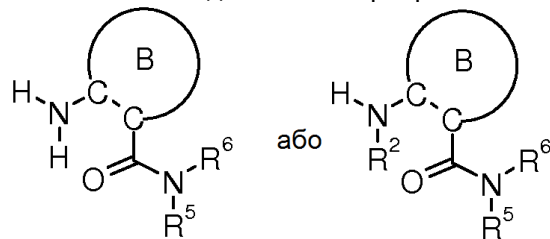
та кислоти Льюїса (наприклад, хлориду триметилалюмінію або диметилалюмінію) в органічному розчиннику (наприклад, толуолі або діоксані).

Сполука формули (VII) також може бути перетворена на сполуки формули (I) шляхом прямого амінолізу ефірної групи, як описано вище, використовуючи аміноарильні карбоксилати або аміногетероарильні карбоксилати

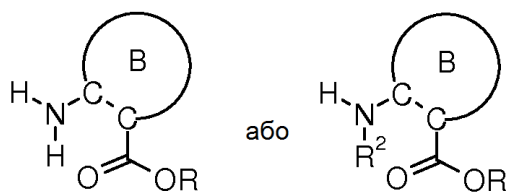


де $R = H$ або нижчий алкіл. Утворений у такий спосіб інтермедіат можна потім перетворити на сполуки формули (I) шляхом як прямого амінолізу ефірної групи, як описано вище, так і формуванням амідного зв'язку вільної карбоксилатної групи, як описано вище, з використанням амінів R^5-NH-R^6 .

Альтернативно, сполука формули (VII) може бути омилена до її вільної кислоти, як описано вище. Вільна кислота сполуки формули (VII) потім може бути перетворена на сполуки формули (I) шляхом формування амідного зв'язку, як описано вище, з використанням амідів аміноарильних карбонових кислот або амідів аміногетероарильних карбонових кислот



Вільна кислота сполуки формули (VII) також може бути перетворена на сполуки формули (I) шляхом формування амідного зв'язку, як описано вище, використовуючи аміноарильні карбоксилати або аміногетероарильні карбоксилати



де R = H або нижчий алкіл, та подальшим а) прямим амінолізом ефірної групи, як описано вище, або б) формуванням амідного зв'язку вільної карбоксилатної групи, як описано вище, з використанням амінів R⁵-NH-R⁶. Сполуки формули (I) можуть бути виділені та очищені звичайними способами.

Стадія 5:

Сполука формули (V) може бути перетворена на сполуки формули (VIII) відповідно до способів, описаних на стадії 4 для конверсії кислот формули (VII).

Стадія 6:

Сполука формули (VIII) може бути перетворена на сполуки формули (I) відповідно до способу, описаного на стадії 3, для утворення сполук формули (VII).

Стадія 7:

Сполука формули (V) може бути перетворена на сполуки формули (IX) шляхом амінування броміду з використанням джерела амонію (наприклад, гідроксиду амонію) в присутності перехідного металу (наприклад, сульфату міді(II)) в такому розчиннику, як вода. Сполуки формули (IX) можуть бути виділені та очищені звичайними способами.

Стадія 8:

Сполука формули (IX) може бути перетворена на сполуки формули (X) відповідно до способу, описаного на стадії 2, для утворення сполук формули (VI).

Стадія 9:

Сполука формули (X) може бути перетворена на сполуки формули (VII) відповідно до способів, описаних на стадії 3 для утворення сполук формули (VII) з використанням арилгалідів або гетероарилгалідів (наприклад, 5-бромпіридину) R⁴-X та необов'язково алкілгалідів або алкілтрифлатів R³-X.

Стадія 10:

Сполука формули (XI) може бути перетворена на сполуки формули (I) відповідно до способів, описаних на стадії 4 для конверсії сполук формули (VII).

Сполуки формули (VI), де A¹ позначає CH і A² позначає N та R = H або нижчий алкіл, які не можуть бути синтезовані, як показано на Схемі 3 та в загальній методиці 3, можуть бути одержані, наприклад, з комерційно доступних проміжних сполук формули (VIa), як показано на Схемі 4 та в загальній методиці 4.

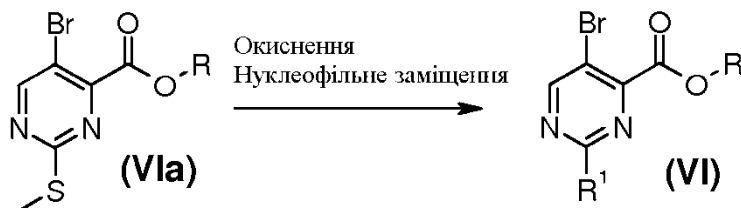


Схема 4

Загальна методика 4:

Використовуючи як вихідні сполуки комерційно доступні 5-бromo-2-метилтіопіримідин-4-карбоксилати формули (VIa), проміжні сполуки формули VI, де R¹ позначає алкокси або необов'язково заміщений амін, можуть бути одержані у такий спосіб:

i) окиснення метилтіо групи з використанням окисника (наприклад, 3-хлорпербензойної кислоти) в органічному розчиннику (наприклад, дихлорметані) з формуванням метилсульфонільної групи

ii) нуклеофільне заміщення метилсульфонільної групи кисневими або азотними нуклеофілами (наприклад, алкіламін або алкілспирт) в органічному розчиннику (наприклад, дихлорметані) з одержанням проміжних сполук (VI).

Ці проміжні сполуки можуть бути згодом перетворені на сполуки загальної формули (I) шляхом загальних методик, описаних вище.

Деякі замісники груп R¹, R², R³, R⁴ та R⁵ можуть бути реакційноздатними в послідовності реакцій, описаних вище, і можуть потребувати захисту стандартними захисними групами,

відомими в рівні техніки. Наприклад, аміно та гідрокси групи можуть бути захищені як ацетильні або трет-бутоксикарбонільні похідні. Альтернативно, деякі замісники можуть бути одержані з інших замісників у конці послідовності реакцій. Наприклад, можна синтезувати сполуку формули I, що несе нітро-, етоксикарбонільний, ефірний або сульфокислотний замісник на групах R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^5 , при цьому зазначені замісники зрештою перетворюють на аміно- (наприклад, відновленням нітрогрупи або відщепленням придатної амінозахисної групи (наприклад, видалення Вос групи додаванням ТФУ)), алкіламіно- (наприклад, відновним амінуванням аміногрупи), діалкіламіно- (наприклад, алкілуванням аміногрупи, відновленням придатної ациламіногрупи алюмогідридом літію або за допомогою реакції Ешвайлера-Кларка з придатною аміно- або алкіламіногрупою), ациламіно- (шляхом утворення амідів з аміногрупи, наприклад, з придатними ацилгалідами або з придатними карбоновими кислотами після їх активації CDI, EDC і т.д.), алкілсульфоніламіновий (наприклад, шляхом реакції аміногрупи з сульфонілхлоридами), арилсульфоніламіновий замісник (наприклад, реакцією аміногрупи із сульфонілхлоридами), гідроксильний (відщепленням придатної гідроксизахисної групи (наприклад, видаленням шляхом гідрогенолізу бензилового ефіру або окисним відщепленням п-метоксибензилового ефіру), ефірний (наприклад, синтезом ефірів по Вільямсону з гідроксигрупи) або карбоксамідний замісник (наприклад, шляхом утворення амідів з карбоксигрупи з придатними амінами після активації групи карбонової кислоти за допомогою CDI, EDC і т.д. або перетворенням на хлорангідрид), або на сульфонамідні замісники за допомогою стандартних способів.

Все реакції звичайно проводяться в придатному розчиннику та в атмосфері аргону або азоту.

Відповідні кислотно-адитивні солі можуть бути одержані стандартними способами, відомими кваліфікованим в рівні техніки фахівцям, наприклад, розчиненням сполуки формули (I) в придатному розчиннику, такому як, наприклад, діоксан або ТГФ, та додаванням придатної кількості відповідної кислоти. Продукти реакції звичайно очищують фільтрацією або хроматографією. Перетворення сполуки формули (I) на фармацевтично прийнятні лужні солі може бути проведене шляхом обробки такої сполуки необхідним лугом. Одним з існуючих способів утворення таких солей є, наприклад, додавання $1/n$ еквівалентів основної солі, такої як, наприклад, $M(OH)_n$, де M позначає металл або катіон амонію і n позначає кількість гідроксид-аніонів, до розчину сполуки в придатному розчиннику (наприклад, етанолі, суміші вода-етанол, суміші тетрагідрофуран-вода) та видалення розчинника евапорацією або ліофілізацією.

Перетворення сполук формули (I) на фармацевтично прийнятні ефіри може проводитися, наприклад, обробкою придатної карбоксигрупи у складі молекули придатним спиртом з використанням, наприклад, реагенту конденсації, такого як бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (BOP), N,N-дициклогексилкарбодіїмід (DCC), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмід гідрохлорид (EDCI) або O-(1,2-дигідро-2-оксо-1-піридил)-N,N,N,N-тетраметилуроній-тетрафторборат (TPTU), або прямою реакцією з придатним спиртом в кислому середовищі, як наприклад, в присутності сильної мінеральної кислоти, такої як соляна кислота, сірчана кислота тощо. Сполуки, що мають гідроксигрупу, можуть бути перетворені на ефіри з придатними кислотами аналогічними способами.

У тому ступені, в якому їх одержання не описане у прикладах, сполуки формули (I) так само як і їх проміжні продукти, можуть бути одержані відповідно до аналогічних методів або відповідно до способів, викладених вище. Вихідні сполуки для реакцій є комерційно доступними, відомими з рівня техніки або можуть бути одержані способами, відомими в рівні техніки, або аналогічними їм.

Как описано вище, було встановлено, що нові сполуки згідно з даним винаходом інгібують активність PDE10A. Сполуки згідно з даним винаходом також можуть застосовуватися як самостійно, так і в комбінації з іншими ліками, для лікування та/або профілактики захворювань, на які діють інгібітори PDE10A. Ці захворювання включають, без обмеження, деякі психічні захворювання, такі як шизофренія, позитивні, негативні та/або когнітивні симптоми, зв'язані з шизофренією, брезовий розлад або психічні розлади, викликані хімічними речовинами, тривожні розлади, такі як панічний розлад, обсессивно-компульсивний розлад, гострий стресовий розлад або генералізований тривожний розлад, наркоманія, рухові розлади, такі як хвороба Паркінсона або синдром неспокійних ніг, розлади дефіциту когнітивності, такі як хвороба Альцгеймера або судинна деменція, афективні розлади, такі як депресія або біполярний розлад, або психоневрологічні захворювання, такі як психоз, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги (СДВГ) або зв'язані з ним розлади уваги. Іншими захворюваннями є діабет та зв'язані захворювання, такі як інсуліннезалежний цукровий діабет,

нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Хантингтона, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, інсульт або ураження опорно-рухового апарату, солідні пухлини та гемобластози, такі як нирково-клітинна карцинома або рак груди.

Таким чином, даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки, як описано вище, та фармацевтично прийнятні носії або ад'юванти.

Даний винахід, аналогічно, охоплює сполуки, як описано вище, для застосування як терапевтично активні речовини, особливо, як терапевтично активні речовини для лікування або профілактики захворювань, що модулюються інгібіторами PDE10A, зокрема, як терапевтично активні речовини для лікування або профілактики психічних захворювань, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, асоційованих з шизофренією, бредового розладу, психічних розладів, викликаних хімічними речовинами, тривожних розладів, панічного розладу, обсессивних/компульсивних розладів, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, наркоманії, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладу дефіциту когнітивності, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, афективних розладів, депресії, біполярного розладу, психоневрологічних захворювань, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, цукрового діабету та зв'язаних з ним захворювань, інсуліннезалежного цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань, хвороби Хантингтона, розсіяного склерозу, інсульту, уражень опорно-рухового апарату, солідних пухлин, гемобластозів, нирково-клітинної карциноми та раку грудей.

В іншому втіленні даний винахід стосується способів терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань, модульованих інгібіторами PDE10A, зокрема для терапевтичного та/або профілактичного лікування психічних захворювань, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, асоційованих з шизофренією, бредового розладу, психічних розладів, викликаних хімічними речовинами, тривожних розладів, панічного розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, наркоманії, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладу дефіциту когнітивності, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, афективних розладів, депресії, біполярного розладу, психоневрологічних захворювань, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, цукрового діабету та зв'язаних з ним захворювань, інсуліннезалежного цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань, хвороби Хантингтона, розсіяного склерозу, інсульту, уражень опорно-рухового апарату, солідних пухлин, гемобластозів, нирково-клітинної карциноми та раку грудей, при цьому спосіб включає введення сполуки, як визначено вище, людині або тварині.

Даний винахід також охоплює застосування сполук, як визначено вище, для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань, модульованих інгібіторами PDE10A, зокрема для терапевтичного та/або профілактичного лікування психічних захворювань, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, асоційованих з шизофренією, бредового розладу, психічних розладів, викликаних хімічними речовинами, тривожних розладів, панічного розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, наркоманії, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладу дефіциту когнітивності, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, афективних розладів, депресії, біполярного розладу, психоневрологічних захворювань, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, цукрового діабету та зв'язаних з ним захворювань, інсуліннезалежного цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань, хвороби Хантингтона, розсіяного склерозу, інсульту, уражень опорно-рухового апарату, солідних пухлин, гемобластозів, нирково-клітинної карциноми та раку грудей.

Даний винахід також стосується застосування сполук, як описано вище, для виготовлення лікарських засобів для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань, модульованих інгібіторами PDE10A, зокрема для терапевтичного та/або профілактичного лікування психічних захворювань, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, асоційованих з шизофренією, бредового розладу, психічних розладів, викликаних хімічними речовинами, тривожних розладів, панічного розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, наркоманії, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладу дефіциту когнітивності, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, афективних розладів, депресії, біполярного розладу, психоневрологічних захворювань, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, цукрового діабету та зв'язаних з ним захворювань, інсуліннезалежного цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань, хвороби Хантингтона, розсіяного склерозу, інсульту, уражень опорно-рухового апарату, солідних пухлин, гемобластозів, нирково-клітинної карциноми та раку грудей. Такі лікарські засоби містять сполуки, як описано вище.

Профілактика та/або лікування шизофренії є конкретним показанням. Другим конкретним показанням є профілактика та/або лікування позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, асоційованих з шизофренією.

Наступні тести проводилися з метою визначення активності сполук за даним винаходом.
5 Активність PDE10 сполук за даним винаходом визначали з використанням способу, ґрунтованого на аналізі сцинтиляційної близості (Scintillation Proximity Assay, SPA), аналогічному описаному раніше (Fawcett, L. та співавт., ProcNatl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707).

Аналіз повноланцюгового PDE10A людини проводили в 96-лункових мікротитрувальних планшетах. 50 мкл реакційної суміші містять 20 мМ HEPES pH=7,5/10 мМ MgCl₂/0,05 мг/мл БСА (Sigma cat. # A-7906), 50 нМ цГМФ (Sigma, cat. # G6129) та 50 нМ [³H]-цГМФ (GE Healthcare, cat. # TRK392 S.A. 13,2 Кі/ммоль), 3,75 нг/лунку фермента PDE10A (Enzo Life Science, Lausen, Switzerland cat # SE-534) з або без індивідуальних тестованих сполук. Для одержання даних для розрахунків концентрації інгібітора, що забезпечує 50 % ефективність, використовували діапазон концентрацій потенційного інгібітора (наприклад, IC₅₀, концентрація конкурентного інгібування активності PDE10A на 50 %). Неспецифічна активність тестувалася за відсутності фермента. Реакцію запускали додаванням розчину субстрату (цГМФ та [³H]-цГМФ) та залишали для протікання на 20 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли додаванням 25 мкл сцинтиляційних кульок YSi-SPA (GE Healthcare, cat. # RPNQ0150) в 18 мМ розчині сульфату цинку (стоп-реагент). Через 1 год. струшування, планшети центрифугували одну хвилину при 170×g для осадження кульок. Одразу після цього був проведений підрахунок радіоактивності на планшет-ридері Perkin Elmer TopCount Scintillation.

Сполуки відповідно до формули (I) мають значення IC₅₀ нижче 10 мкМ, зокрема нижче 5 мкМ, ще конкретніше, нижче 1 мкМ. В наступній таблиці наведені дані для деяких експериментів.

| Приклад | Інгібування PDE10A IC ₅₀ [мкмоль/л] |
|---------|--|
| 1 | 0,0315 |
| 2 | 0,0046 |
| 3 | 0,0075 |
| 4 | 0,1245 |
| 5 | 0,0052 |
| 6 | 0,0126 |
| 7 | 0,3356 |
| 8 | 0,1396 |
| 9 | 0,149 |
| 10 | 0,2024 |
| 11 | 0,0012 |
| 12 | 0,4952 |
| 13 | 0,2557 |
| 14 | 0,0114 |
| 15 | 0,0107 |
| 16 | 0,0076 |
| 17 | 0,0126 |
| 18 | 0,091 |
| 19 | 0,0087 |
| 20 | 0,0221 |
| 21 | 0,007 |
| 22 | 0,0187 |
| 23 | 0,0878 |
| 24 | 0,0137 |
| 25 | 1,8646 |
| 26 | 0,0283 |
| 27 | 0,0114 |
| 28 | 0,006 |
| 29 | 0,0013 |
| 30 | 0,0342 |
| 31 | 0,0031 |
| 32 | 0,0073 |
| 33 | 0,0031 |

| Приклад | Інгібування PDE10A IC ₅₀ [мкмоль/л] |
|---------|--|
| 34 | 0,0045 |
| 35 | 0,0457 |
| 36 | 0,0032 |
| 37 | 0,0181 |
| 38 | 0,0072 |
| 39 | 0,0082 |
| 40 | 0,0075 |
| 41 | 0,0069 |
| 42 | 0,0081 |
| 43 | 0,0031 |
| 44 | 0,0274 |
| 45 | 0,0171 |
| 46 | 0,0193 |
| 47 | 0,0132 |
| 48 | 0,0083 |
| 49 | 0,0039 |
| 50 | 0,0317 |
| 51 | 0,058 |
| 52 | 0,0082 |
| 53 | 0,0737 |
| 54 | 0,025 |
| 55 | 0,115 |
| 56 | 0,0657 |
| 57 | 0,0021 |
| 58 | 0,0011 |
| 59 | 0,0844 |
| 60 | 0,2316 |
| 61 | 0,0013 |
| 62 | 0,0939 |
| 63 | 0,087 |
| 64 | 1,1056 |
| 65 | 0,0014 |
| 66 | 0,0478 |
| 67 | 0,0042 |
| 68 | 0,0033 |
| 69 | 0,0041 |
| 70 | 0,0021 |
| 71 | 0,0564 |
| 72 | 0,0042 |
| 73 | 0,0189 |
| 74 | 0,0073 |
| 75 | 0,0088 |
| 76 | 0,0079 |
| 77 | 0,0034 |
| 78 | 0,002 |
| 79 | 0,0296 |
| 80 | 0,1049 |
| 81 | 0,0004 |
| 82 | 0,0585 |
| 83 | 0,0055 |
| 84 | 0,0019 |
| 85 | 0,0245 |
| 86 | 0,2153 |
| 87 | 0,1796 |
| 88 | 0,5713 |
| 89 | 0,0005 |
| 90 | 0,0004 |

| Приклад | Інгібування PDE10A IC ₅₀ [мкмоль/л] |
|---------|--|
| 91 | 0,0275 |
| 92 | 0,0064 |
| 93 | 0,0043 |
| 94 | 0,3915 |
| 95 | 0,0018 |
| 96 | 0,096 |
| 97 | 0,0011 |
| 98 | 0,0004 |
| 99 | 0,0026 |
| 100 | 0,0025 |
| 101 | 0,0015 |
| 102 | 0,0163 |
| 103 | 0,0587 |
| 104 | 0,0113 |
| 105 | 0,0011 |
| 106 | 0,0026 |
| 107 | 0,1174 |
| 108 | 0,0397 |
| 109 | 0,0189 |
| 110 | 0,0006 |
| 111 | 0,015 |
| 112 | 0,0796 |
| 113 | 0,0016 |
| 114 | 0,0011 |
| 115 | 0,1709 |
| 116 | 0,0045 |
| 117 | 0,0268 |
| 118 | 0,0897 |
| 119 | 0,0045 |
| 120 | 0,0004 |
| 121 | 0,0058 |
| 122 | 0,0453 |
| 123 | 0,0096 |
| 124 | 0,0021 |
| 125 | 0,0056 |
| 126 | 0,122 |
| 127 | 0,0085 |
| 128 | 0,0013 |
| 129 | 0,006 |
| 131 | 0,0014 |
| 132 | 0,0169 |
| 133 | 0,0067 |
| 134 | 0,0215 |
| 135 | 0,0066 |
| 136 | 0,0036 |
| 137 | 0,0587 |
| 138 | 0,0249 |
| 139 | 0,0116 |
| 140 | 0,003 |
| 141 | 0,0035 |
| 142 | 0,0011 |
| 143 | 0,0233 |
| 144 | 0,0021 |
| 145 | 0,0029 |
| 146 | 0,0017 |
| 147 | 0,0012 |
| 148 | 0,0144 |

| Приклад | Інгібування PDE10A IC ₅₀ [мкмоль/л] |
|---------|--|
| 149 | 0,0015 |
| 150 | 0,0085 |
| 151 | 0,0027 |
| 152 | 0,0034 |
| 153 | 0,0161 |
| 154 | 0,0025 |
| 155 | 0,0127 |
| 156 | 0,0112 |
| 157 | 0,0322 |
| 158 | 0,0008 |
| 159 | 0,0004 |
| 160 | 0,0029 |
| 161 | 0,0128 |
| 162 | 0,1243 |
| 163 | 0,0062 |
| 164 | 0,0052 |
| 165 | 0,0022 |
| 166 | 0,3352 |
| 167 | 0,0044 |
| 168 | 0,0329 |
| 169 | 0,0223 |
| 170 | 0,0889 |
| 171 | 0,0028 |
| 172 | 0,0129 |
| 173 | 0,0195 |
| 174 | 0,0148 |
| 175 | 0,025 |
| 176 | 0,027 |
| 177 | 0,0002 |
| 178 | 0,0001 |
| 179 | 0,1484 |
| 180 | 0,0055 |
| 181 | 0,0004 |
| 182 | 0,0035 |
| 183 | 0,0003 |
| 184 | 0,1618 |
| 185 | 2,6868 |
| 186 | 0,0082 |
| 187 | 0,0638 |
| 188 | 0,0517 |
| 189 | 0,1438 |
| 190 | 0,024 |
| 191 | 0,4701 |
| 192 | 0,0031 |
| 193 | 0,0117 |
| 194 | 0,0055 |
| 195 | 0,0164 |
| 196 | 0,022 |
| 197 | 0,0039 |
| 198 | 0,0025 |
| 199 | 0,0062 |
| 200 | 0,4256 |
| 201 | 0,0115 |
| 202 | 0,0038 |
| 203 | 0,0338 |
| 204 | 0,0525 |
| 205 | 0,0901 |

| Приклад | Інгібування PDE10A IC ₅₀ [мкмоль/л] |
|---------|--|
| 206 | 0,0122 |
| 207 | 0,0011 |
| 208 | 0,0013 |
| 209 | 0,0037 |
| 210 | 0,0005 |
| 211 | 2,6545 |
| 212 | 0,0812 |
| 213 | 0,0007 |
| 214 | 0,001 |
| 215 | 0,0005 |
| 216 | 0,0008 |
| 217 | 0,0113 |
| 218 | 0,0052 |
| 219 | 0,0523 |
| 220 | 0,0023 |
| 221 | 0,0049 |
| 222 | 0,0425 |
| 223 | 0,0184 |
| 224 | 0,0181 |
| 225 | 0,0005 |
| 226 | 0,0543 |
| 227 | 0,0641 |
| 228 | 0,038 |
| 229 | 0,0126 |
| 230 | 0,1179 |
| 231 | 0,0417 |
| 232 | 0,004 |
| 233 | 0,0249 |
| 234 | 0,0773 |
| 235 | 0,034 |
| 236 | 0,0068 |
| 237 | 0,0934 |
| 238 | 0,0523 |
| 239 | 0,0477 |
| 240 | 0,1908 |
| 241 | 0,0286 |
| 242 | 0,0693 |
| 243 | 0,0014 |
| 244 | 0,0002 |
| 245 | 0,0359 |
| 246 | 0,4252 |
| 247 | 0,29 |
| 248 | 0,0081 |
| 249 | 0,0268 |
| 250 | 0,0159 |
| 251 | 0,1371 |
| 252 | 0,0058 |
| 253 | 0,0159 |
| 254 | 0,0317 |
| 255 | 0,0029 |
| 256 | 0,0033 |
| 257 | 0,0671 |
| 258 | 0,1758 |
| 259 | 0,0018 |
| 260 | 0,0016 |
| 261 | 0,0035 |
| 262 | 0,0007 |

| Приклад | Інгібування PDE10A IC ₅₀ [мкмоль/л] |
|---------|--|
| 263 | 0,0543 |
| 264 | 0,0032 |
| 265 | 0,0206 |
| 266 | 0,012 |
| 267 | 0,007 |
| 268 | 0,0149 |
| 269 | 0,0127 |
| 270 | 0,0533 |
| 271 | 0,0004 |
| 272 | 0,0085 |
| 273 | 0,0003 |
| 274 | 0,0004 |
| 275 | 0,0004 |
| 276 | 0,0122 |
| 277 | 0,0027 |
| 278 | 0,0019 |
| 279 | 0,0069 |
| 280 | 0,0035 |
| 281 | 0,0006 |
| 282 | 0,002 |
| 283 | 0,0011 |
| 284 | 0,028 |
| 285 | 0,0193 |
| 286 | 0,0432 |
| 287 | 0,0151 |
| 288 | 0,0008 |
| 289 | 0,024 |
| 290 | 0,0028 |
| 291 | 0,0312 |
| 292 | 0,0007 |
| 293 | 0,006 |
| 294 | 0,0193 |
| 295 | 0,0023 |
| 296 | 0,0039 |
| 297 | 0,0041 |
| 298 | 0,0078 |
| 299 | 0,0003 |
| 300 | 0,0167 |
| 301 | 0,0004 |
| 302 | 0,001 |
| 303 | 0,368 |
| 304 | 0,1434 |
| 305 | 0,0045 |
| 306 | 0,0014 |
| 307 | 0,0686 |
| 308 | 0,0009 |
| 309 | 0,0011 |
| 310 | 0,0098 |
| 311 | 0,0205 |
| 312 | 0,0008 |
| 313 | 0,052 |
| 314 | 0,0343 |
| 315 | 0,0111 |
| 316 | 0,0241 |
| 317 | 0,0027 |
| 318 | 0,0046 |
| 319 | 0,0155 |

| Приклад | Інгібування PDE10A IC ₅₀ [мкмоль/л] |
|---------|--|
| 320 | 0,0863 |
| 321 | 0,0006 |
| 322 | 0,0017 |
| 323 | 0,0359 |
| 324 | 0,0011 |
| 325 | 0,3353 |
| 326 | 0,0027 |
| 327 | 0,0018 |
| 328 | 0,0004 |
| 329 | 0,0029 |
| 330 | 0,0011 |
| 331 | 0,0031 |
| 332 | 0,0128 |
| 333 | 0,6908 |
| 334 | 0,0022 |
| 335 | 0,0008 |
| 336 | 0,0053 |
| 337 | 0,1262 |
| 338 | 0,0021 |
| 339 | 0,0493 |
| 340 | 0,2504 |
| 341 | 0,028 |

Сполуки формули (I) та/або їх фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватися як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів для ентерального, парентерального або місцевого призначення. Вони можуть вводитися, наприклад, перорально, наприклад, у формі таблеток, покритих оболонкою таблеток, драже, твердих та м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій, ректально, наприклад, у формі супозиторіїв, парентерально, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій або суспензій чи розчинів для інфузії, або місцево, наприклад, у формі мазей, кремів або масел.

Виробництво фармацевтичних препаратів може бути здійснене способами, які добре знайомі будь-якому кваліфікованому фахівцю, шляхом переведення описаних сполук формули I та/або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково, в комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, в форму галенових препаратів для введення разом з придатними нетоксичними інертними терапевтично сумісними твердими або рідкими матеріалами-носіями і, якщо необхідно, звичайними фармацевтичними ад'ювантами.

Придатними матеріалами-носіями є не тільки неорганічні матеріали, але також і органічні матеріали-носії. Так, наприклад, лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі можуть бути використані як матеріали-носії для таблеток, покритих оболонкою таблеток, драже та твердих желатинових капсул. Придатними матеріалами-носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири та напівтверді або рідкі поліоли (в залежності від природи активного інгредієнта, однак, носій може бути непотрібним у випадку м'яких желатинових капсул).

Придатними матеріалами-носіями для виробництва розчинів та сиропів є, наприклад, вода, поліоли, сахароза, інвертований сахар та аналогічні речовини. Придатними матеріалами-носіями для ін'єкційних розчинів є, наприклад, вода, спирти, поліоли, гліцерин та рослинні олії. Придатними матеріалами-носіями для супозиторіїв є, наприклад, натуральні або гідрогеновані масла, воски, жири та напівтверді або рідкі поліоли. Придатними матеріалами-носіями для місцевих препаратів є гліцерида, полусинтетичні та синтетичні гліцерида, гідрогеновані масла, рідкі воски, рідкі парафіни, рідкі жирні спирти, стероли, поліетиленгліколи та похідні целюлози.

Як звичайні фармацевтичні ад'юванти можуть використовуватися стабілізатори, консерванти, зволожувачі та емульгатори, засоби для поліпшення однорідності, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буферні речовини, розчинники, барвники і маскувальні агенти та антиоксиданти.

Дозування сполук формули (I) може варіювати в широких межах в залежності від захворювання, віку та індивідуальних особливостей пацієнтів та способів введення і, звичайно, буде підбиратися відповідно до індивідуальних вимог в кожному конкретному випадку. Для дорослих пацієнтів може використовуватися денна доза в межах від приблизно 0,1 до 2000 мг,

особливо, приблизно від 1 до 500 мг. В залежності від тяжкості захворювання та точного фармакокінетичного профілю, сполука може вводитися у вигляді однієї або декількох денних одиниць дозування, наприклад, від 1 до 3 одиниць дозування.

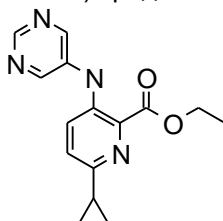
Фармацевтичні препарати для зручності містять близько 0,1-500 мг, зокрема 1-200 мг сполуки формули (I).

Наступні приклади служать для більш детальної ілюстрації даного винаходу. Вони, однак, не призначені для обмеження його обсягу в будь-якому ступені.

Приклади

A. Проміжні сполуки:

A-1: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти етиловий ефір



Стадія 1: 3-Аміно-6-циклопропілпіридин-2-карбонової кислоти етиловий ефір

До розчину 3-аміно-6-бромпіридин-2-карбонової кислоти етилового ефіру (одержаного згідно US 2006/199960; 1,0 г, 4,08 ммоль), фосфату калію (3,03 г, 14,3 ммоль), трициклогексилфосфіну (0,228 г, 0,82 ммоль) та води (1,25 мл) в толуолі (25 мл) додавали циклопропілборонову кислоту (0,91 г, 10,6 ммоль) та ацетат паладію(II) (90 мг, 0,4 ммоль). Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом 24 годин. Після випаровування розчинника, сполука, зазначена в заголовку, була одержана після хроматографії на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді жовтого осаду (0,374 г, 44 %).

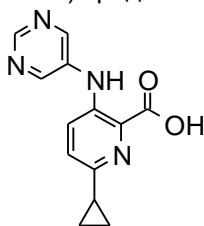
MS: M=207,0 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти етиловий ефір

Суспензію 3-аміно-6-циклопропілпіридин-2-карбонової кислоти етилового ефіру (763 мг, 3,7 ммоль), 5-бромпіридину (823 мг, 5,2 ммоль), води (140 мкл, 7,8 ммоль) та карбонату калію (920 мг, 6,7 ммоль) в о-ксилолі (10 мл) помістили у вакуум та продули аргонном. Ацетат паладію(II) (33 мг, 0,15 ммоль,) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (ксантфос; 107 мг, 0,18 ммоль) додавали послідовно в атмосфері інертного газу і реакційну суміш нагріли до 140 °C та перемішували протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавили дихлорметаном (15 мл) та відфільтрували. Фільтрат сконцентрували під вакуумом та очистили продукт шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (796 мг, 75,7 %), у вигляді світло-жовтого осаду.

MS: M = 285,3 (M+H)⁺

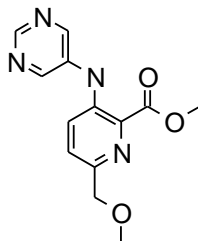
A-2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонова кислота



Суспензію 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти етилового ефіру (1,85 г, 6,5 ммоль) з прикладу A-1 в EtOH (15 мл) обробили 1н. NaOH (13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Густу суспензію довели до pH 6 додаванням 1н. HCl. Осад зібрали фільтрацією, промили EtOH та висушили з одержанням продукту (1,29 г, 77 %) у вигляді сіро-білого осаду.

MS: M = 255,0 (M-H)⁻

A-3: 6-Метоксиметил-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти метиловий ефір



Стадія 1: 5-Бромпіридин-2-ілметанол

До розчину 5-бромпіридин-2-карбонової кислоти (8 г, 42,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) по краплях додавали боран-диметилсульфід (16 мл, 168,30 ммоль) при 0 °С. Після нагрівання до кімнатної температури, продовжили перемішування протягом 24 годин. Розчин знов охолодили до 0 °С, погасили MeOH та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год. Розчинники видалили, і залишок обробили водою. Водну фазу екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промили водою та сольовим розчином, висушили, відфільтрували та сконцентрували при зниженому тиску з одержанням 4,76 г (64 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

MS: M = 188,0 & 190,0 (M+H)⁺

Стадія 2: 5-Бром-2-гідроксиметилпіридин-1-оксид

5-Бромпіридин-2-ілметанол (6,0 г, 31,9 ммоль) розчинили в дихлорметані (80 мл) та охолодили до 0 °С. Повільно додавали розчин 3-хлорпербензойної кислоти (8,26 г, 47,9 ммоль) в дихлорметані (20 мл), льодяну баню забрали після закінчення додавання, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видалили та очистили сировий продукт шляхом хроматографії на силікагелі з використанням етилацетату, одержавши 3,68 г (56 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

MS: M = 204,0 & 206,2 (M+H)⁺

Стадія 3: 5-Бром-2-метоксиметилпіридин-1-оксид

До розчину 5-бром-2-гідроксиметилпіридин-1-оксиду (6,43 г, 31,5 ммоль) в ТГФ (200 мл) додавали гідрид натрію (1,51 г, 63,1 ммоль) при 0 °С, і потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після охолодження до 0 °С, додавали метилйодид (2,90 мл, 46,6 ммоль). Температуру підвищили до кімнатної температури і реакційну суміш нагріли до 70 °С протягом 1 год. Після охолодження до 0 °С реакційну суміш погасили MeOH. Розчинники видалили та очистили сировий продукт шляхом хроматографії на силікагелі з використанням суміші етилацетат/гексан як елюенту, одержавши 4,8 г (70 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

MS: M = 218,2 & 220,2 (M+H)⁺

Стадія 4: 3-Бром-6-метоксиметилпіридин-2-карбонітрил

Розчин 5-бром-2-метоксиметилпіридин-1-оксиду (5,0 г, 22,7 ммоль), триетиламін (12,7 мл, 91 ммоль) та триметилсилілціанід (9,1 мл, 68,2 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали в закритій колбі до 120 °С протягом 18 годин. Після закінчення реакції, до реакційної суміші додавали воду та видалили ацетонітрил. Сировий продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили водою та сольовим розчином, висушили, відфільтрували та випарили. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням суміші етилацетат/гексан як елюенту, одержавши 3,0 г (58 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

MS: M = 229,2 (M+H)⁺

Стадія 5: 3-Бром-6-метоксиметилпіридин-2-карбонова кислота

До розчину 3-бром-6-метоксиметилпіридин-2-карбонітрилу (300 мг, 1,32 ммоль) в MeOH (6 мл) додавали розчин гідроксиду калію (1,48 г, 26,43 ммоль) у воді (4 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. MeOH видалили під вакуумом, водний розчин нейтралізували концентрованою HCl на холоді, і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили водою та сольовим розчином, висушили, відфільтрували та випарили. Одержаний продукт (276 мг, 85 %) використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

MS: M = 246,2 & 248,2 (M+H)⁺

Стадія 6: 3-Бром-6-метоксиметилпіридин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

До розчину 3-бром-6-метоксиметилпіридин-2-карбонової кислоти (200 мг, 0,81 ммоль) в бензолі (4 мл) та MeOH (1 мл) повільно додавали триметилсилілдіазометан (0,41 мл, 0,81 ммоль) при кімнатній температурі, і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Розчинники видалили і залишок екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили водою та сольовим розчином, висушили, відфільтрували та випарили. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням суміші етилацетат/гексан як елюенту, одержавши 158 мг (75 %) сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді світло-жовтого

масла.

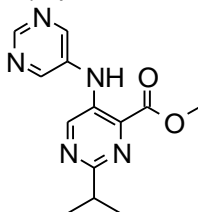
MS: M = 260,0 & 262,0 (M+H)⁺

Стадія 7: 6-Метоксиметил-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу А-1 та з використанням 5-амінопіридину замість 5-бромпіридину, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді сіро-білого осаду з 75 % виходом.

MS: M = 275,2 (M+H)⁺

А-4: 2-Ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір



Стадія 1: 5-Бром-2-ізопропілпіримідин-4-карбонова кислота

До перемішуваної суспензії гідрохлориду ізобутирамідину (6,47 г, 47,5 ммоль) при кімнатній температурі в EtOH (30 мл) в атмосфері аргону додавали розчин NaOEt (21 мл, 21% в EtOH) протягом 5 хв. Суспензію нагріли до 50 °C і додали по краплях розчин мукобромної кислоти (5,7 г, 22,1 ммоль) в EtOH (24 мл) протягом 5 хв при 50 °C. Додаткову порцію розчину NaOEt (12 мл, 21% в EtOH) додавали по краплях протягом 5 хв. Потім суміш охолодили до кімнатної температури. Осади відфільтрували, і залишок промили надлишком етанолу. Фільтрат сконцентрували з одержанням сирового продукту у вигляді світло-коричневого осаду. Сировий матеріал тритурували в 2 н. HCl (100 мл). Продукт зібрали фільтрацією, промили надлишком H₂O та надлишком н-гептану і висушили з одержанням продукту (2,09 г, 73%) у вигляді бежевого осаду.

MS: M = 244,9 (M-H)⁻

Стадія 2: 5-Бром-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір

До перемішуваного, охолодженого (0 °C) розчину 5-бром-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (3 г, 12,2 ммоль) в метанолі (50 мл) в атмосфері аргону додавали по краплях тіонілхлорид (4,37 г, 2,68 мл, 36,7 ммоль). Коли додавання закінчили, суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури та продовжили перемішування при кімнатній температурі протягом 17 год. Оранжеву суміш сконцентрували з одержанням кашки, яку помістили в EtOAc (50 мл)/насичений водний розчин Na₂CO₃ (50 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили H₂O та сольовим розчином, висушили над MgSO₄, відфільтрували та сконцентрували з одержанням продукту (2,98 г, 94%) у вигляді світло-коричневого масла, яке використовували на наступній реакційній стадії без додаткової очистки.

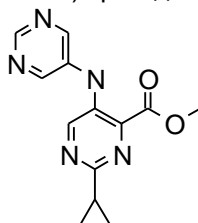
MS: M = 260,9 (M+H)⁺

Стадія 3: 2-Ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу А-1, та з використанням 5-амінопіридину замість 5-бромпіридину, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді жовтого осаду (76 %).

MS: M = 272,1 (M-H)⁻

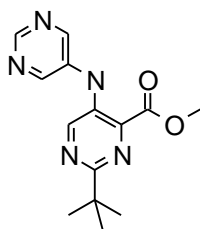
А-5: 2-Циклопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір



Відповідно до способів, описаних в Прикладі А-4, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді жовтого осаду з використанням як вихідної сполуки циклопропанкарбоксамідину гідрохлориду.

MS: M = 270,1 (M-H)⁻

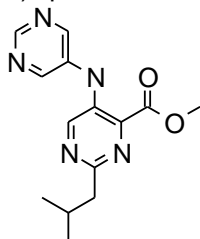
А-6: 2-трет-Бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір



Відповідно до способів, описаних в Прикладі А-4, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді воскоподібного осаду з використанням як вихідної сполуки 2,2-диметилпропіонамідину гідрохлориду.

5 MS: $M = 288,1$ ($M+H$)⁺

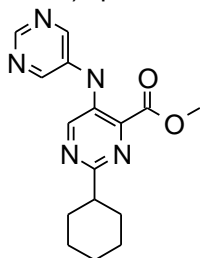
А-7: 2-Ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір



10 Відповідно до способів, описаних в Прикладі А-4, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді в'язкого масла з використанням як вихідної сполуки 3-метилбутирамідину гідрохлориду.

MS: $M = 288,1$ ($M+H$)⁺

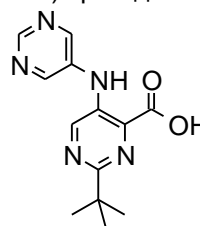
А-8: 2-Циклогексил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір



15 Відповідно до способів, описаних в Прикладі А-4, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді воскоподібного осаду з використанням як вихідної сполуки циклогексанкарбоксамідину.

MS: $M = 314,1$ ($M+H$)⁺

А-9: 2-трет-Бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонова кислота

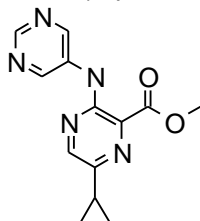


20

Відповідно до способу, описаного в Прикладі А-2, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді світло-коричневого осаду з використанням як вихідної сполуки А-6.

MS: $M = 272,1$ ($M-H$)⁻

А-10: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір



25

Стадія 1: Метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-бромпіразин-2-карбоксилат

До перемішуваної суміші метил-3-аміно-6-бромпіразин-2-карбоксилату (13,22 г, 57,0 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (348 мг, 2,85 ммоль) при кімнатній температурі в дихлорметані (175 мл) в атмосфері аргону додавали по краплях розчин ди-трет-бутилдикарбонату (25,5 г, 117 ммоль) в дихлорметані (75 мл) протягом 30 хв. Суміш нагріли до 75 °C та продовжили перемішування при цій температурі протягом 18 год. Суміш сконцентрували з одержанням світло-коричневого сиропу. Тритуровання в циклогексані (150 мл) привело до випадіння осаду. Цю суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Осад зібрали фільтрацією, промили циклогексаном та висушили. Фільтрат сконцентрували і залишок тритуровали в циклогексані (50 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Осад зібрали фільтрацією, промили циклогексаном та висушили. Дві партії одержаного таким чином осаду об'єднали з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (23,2 г, 94%), у вигляді сіро-білого осаду.

MS: M = 434,2 (M+H)⁺

Стадія 2: 3-Аміно-6-циклопропілпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Приготування стокового розчину ZnCl₂: до 13,63 г хлориду цинку (0,1 моль) додавали першу порцію ТГФ (20 мл). Після того, як бурна реакція заспокоїлася, суміш акуратно нагрівали з використанням фена протягом приблизно 2 хв. Потім в потоці аргону додавали решту порції ТГФ (80 мл) за один раз з одержанням безбарвного розчину, який зберігався в атмосфері аргону.

До перемішуваного розчину бромциклопропану (5,0 г, 41,3 ммоль) при -78 °C в ТГФ (30 мл) в атмосфері аргону додавали розчин н-бутиллітію в гексані (25,8 мл, 41,3 ммоль). Температуру підтримували нижче -70 °C протягом додавання. Продовжили перемішування при -78 °C протягом 1 год. Додавали по краплях вищеописаний розчин ZnCl₂ (50 мл) при -78 °C. Знов температуру підтримували нижче -70 °C протягом додавання. Коли додавання закінчили, реакційній суміші дали повільно нагрітися до кімнатної температури.

До перемішуваної суспензії метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-бромпіразин-2-карбоксилату (7 г, 16,2 ммоль) при 0 °C в ТГФ (50 мл) в атмосфері аргону додавали по краплях розчин хлориду циклопропілцинку (II), описаний вище. Коли додавання закінчили, однією порцією додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (187 мг, 162 мкмоль) та забрали льодяну баню. Суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури та продовжили перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш обробили 0,5 н. HCl (100 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (100 мл), висушили (MgSO₄), відфільтрували та сконцентрували з одержанням темно-коричневого сиропу. Одержаний таким чином продукт після фільтрації через силікагель з використанням градієнта н-гептан/етилацетат як елюенту є сумішшю 3-трет-бутоксикарбоніламіно-6-циклопропілпіразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру та 3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-циклопропілпіразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (3,1 г, 59%). Сіро-білий осад.

До перемішуваного розчину зазначеної суміші при кімнатній температурі в дихлорметані (30 мл) в атмосфері аргону додавали трифтороцтову кислоту (7,2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., потім розбавили CH₂Cl₂ (20 мл) та промили насиченим водним Na₂CO₃ (50 мл). Водну фазу зворотно екстрагували CH₂Cl₂ (25 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (30 мл), висушили (MgSO₄), відфільтрували та сконцентрували з одержанням оранжевого в'язкого осаду. Цей осад тритуровали в циклогексані (15 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Продукт зібрали фільтрацією, промили циклогексаном та висушили з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1,5 г, 83%) у вигляді жовтого осаду.

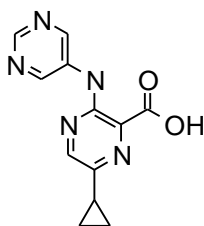
MS: M = 194,2 (M+H)⁺

Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу A-1, продукт одержали у вигляді жовтого осаду (2,5 г, 82 %).

MS: M = 272,2 (M+H)⁺

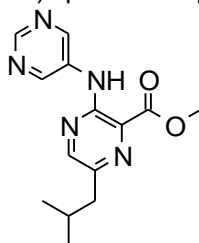
A-11: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонова кислота



Розчин 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (150 мг, 550 мкмоль) в ТГФ (9 мл) та MeOH (1,8 мл) охолодили до 0 °C та обробили LiOH (1,66 мл, 1 н. водний розчин). Льодяну баню забрали через 10 хв. і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш підкислили HCl (1,66 мл, 1 н. водний розчин), розбавили водою та екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили та сконцентрували під вакуумом, одержавши жовтий осад. Водну фазу також сконцентрували під вакуумом і залишок тритурували з етилацетатом та відсмоктали, одержавши ідентичний жовтий осад (за даними аналітики). Осади об'єднали, одержавши продукт (75 мг, 52 %)

MS: M = 258,2 (M+H)⁺

A-12: 6-Ізобутил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір



Стадія 1: 3-(Біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-бромпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

До суміші 3-аміно-6-бромпіразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (200 мг, 862 мкмоль) та DMAP (5,27 мг, 43,1 мкмоль) в дихлорметані (5 мл) додавали по краплях розчин ди-трет-бутилдикарбонату (564 мг, 600 мкл, 2,59 ммоль) в дихлорметані (2,00 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 75 °C протягом 16 год. і потім сконцентрували під вакуумом. Продукт одержали після хроматографії на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді безбарвного масла (350 мг, 94 %; кристалізувався через декілька годин).

MS: M=332,0 (M+H-C₅H₉O₂)⁺

Стадія 2: 3-(Біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-ізобутилпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Відповідно до способу, описаного в Прикладі A-1, стадія 1, та з використанням як вихідної сполуки 3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-бромпіразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру, продукт одержали у вигляді світло-жовтого масла (195 мг, 66 %).

MS: M = 410,2 (M+H)⁺

Стадія 3: 3-Аміно-6-ізобутилпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

До розчину 3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-ізобутилпіразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (201 мг, 442 мкмоль) в дихлорметані (4 мл) додавали трифтороцтову кислоту (511 мкл, 6,63 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. і потім випарили леткі компоненти. Залишок розчинили в дихлорметані (50 мл) та екстрагували карбонатом натрію. Водну фазу промили дихлорметаном і органічні шари висушили та випарили. Продукт одержали після хроматографії на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-жовтого осаду (88 мг, 95 %).

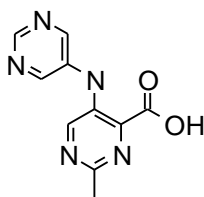
MS: M = 210,2 (M+H)⁺

Стадія 4: 6-Ізобутил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу A-1, та з використанням як вихідної сполуки 3-аміно-6-ізобутилпіразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру, продукт одержали у вигляді світло-жовтого осаду (84 мг, 73 %).

MS: M = 288,2 (M+H)⁺

A-13: 2-Метил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонова кислота



Стадія 1: 2-Метил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір

Суспензію 5-бром-2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру (89,1 мг, 386 мкмоль), 5-амінопіридину (55,0 мг, 578 мкмоль) та трьохосновного фосфату калію (115 мг, 540 мкмоль) в толуолі (3 мл) помістили у вакуум та продули аргоном. Додавали 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Ксантфос; 73,6 мг, 127 мкмоль) та хлороформний аддукт трис(добензіліденацетон)дипаладію(0) (39,9 мг, 38,6 мкмоль) і реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 16 год. Реакційну суміш влили в етилацетат (50 мл) та екстрагували водою. Органічну фазу промили сольовим розчином і водні шари зворотно екстрагували етилацетатом. Органічні шари висушили та розчинник видалили. Продукт одержали після хроматографії на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-жовтого осаду (55 мг, 58 %).

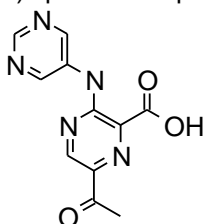
MS: M = 246,2 (M+H)⁺

Стадія 2: 2-Метил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонова кислота

Відповідно до способу, описаного в Прикладі А-11, та з використанням як вихідної сполуки 2-метил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру, продукт одержали у вигляді світло-жовтого осаду (51 мг, 97 %).

MS: M = 230,2 (M-H)⁻

А-14: 6-Ацетил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонова кислота



Стадія 1: 6-Ацетил-3-трет-бутоксикарбоніламінопіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

До перемішаного розчину суміші 1:4 метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-бромпіразин-2-карбоксилату та метил-6-бром-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піразин-2-карбоксилату (близько 4,1 г, 11,6 ммоль) при кімнатній температурі в толуолі (55 мл) в атмосфері аргону додавали біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (81,1 мг, 0,12 ммоль) та 1-етоксивінілтри-N-бутилолово (3,0 г, 2,8 мл, 12,7 ммоль). Прозорий жовтий розчин нагріли до кипіння зі зворотним холодильником та продовжили перемішування протягом 18 год. Суміш охолодили до 0 °C. Додавали по краплях 1 н. HCl (55 мл) протягом 15 хв. Двофазову суміш обережно перемішували протягом 22 год., повільно нагріли до кімнатної температури. Шари розділили. Органічний шар розбавили 150 мл EtOAc (150 мл). Потім додавали 10% водний розчин фториду амонію (150 мл). Потім двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. і після цього відфільтрували. Органічну фазу фільтрату промили 50 мл сольового розчину, висушили (MgSO₄), відфільтрували та сконцентрували. Очистили продукт шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта н-гептан/етилацетат. Фракції, що містять продукт, сконцентрували. Залишок тритурували із сумішшю н-гептан/циклогексан 9:1 (20 мл). Суспензію перемішували протягом 2 год. Осад відфільтрували, промили н-гептаном та висушили з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1,54 г, 45%), у вигляді сіро-білого осаду.

MS: M = 296,2 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-Ацетил-3-амінопіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

До перемішаного розчину 6-ацетил-3-трет-бутоксикарбоніламінопіразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (500 мг, 1,69 ммоль) при кімнатній температурі в діоксані (10 мл) в атмосфері аргону додавали 4M HCl розчин в діоксані (4,23 мл, 16,9 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім сконцентрували. Залишок тритурували з Et₂O, відфільтрували та висушили. Осад помістили в EtOAc (50 мл) і промили насиченим водним розчином Na₂CO₃ (20 мл) та сольовим розчином. Органічну фазу висушили над MgSO₄, відфільтрували та сконцентрували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (313 мг, 95%),

у вигляді оранжевого порошку.

MS: $M = 196,1 (M+H)^+$

Стадія 3: 6-Ацетил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

За аналогією зі способом, описаним на стадії 2 прикладу А-1, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді світло-жовтого осаду (38%).

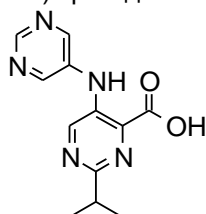
MS: $M = 274,2 (M+H)^+$

Стадія 4: 6-Ацетил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонова кислота

За аналогією зі способом, описаним в Прикладі А-2, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді жовтого порошку (89%).

MS: $M = 258,0 (M-H)^-$

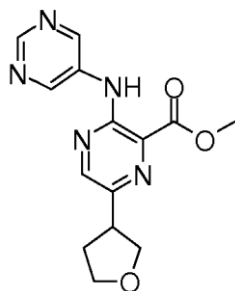
А-15: 2-Ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонова кислота



Відповідно до способу, описаного в Прикладі А-2, сполуку, зазначену в заголовку, одержали у вигляді жовтого осаду з використанням як вихідної сполуки А-4.

MS: $M = 258,0 (M-H)^-$

А-16: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)-піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір



Стадія 1: 3-Аміно-6-(фуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Суміш ацетату паладію(II) (145 мг, 0,65 ммоль) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (493 мг, 0,86 ммоль) в ДМФ (70 мл) перемішували при 50 °С протягом 15 хвилин та охолодили до кімнатної температури. Суміш помістили у вакуум та продули аргоном. Додавали 3-аміно-6-бромпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (5,0 г, 21,5 ммоль), фуран-3-ілборонову кислоту (2,79 г, 23,7 ммоль) та триетиламін (4,51 мл, 32,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 16 год. Розчинник випарили і продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді жовтого осаду (2,92 г, 61,8 %).

MS: $M = 220,2 (M+H)^+$

Стадія 2: 3-Аміно-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Розчин 3-аміно-6-(фуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (2,9 г, 13,2 ммоль) в MeOH (150 мл) обробили паладієм на вугіллі (10%; 0,6 г, 0,28 ммоль) та гідрогенували при 1,2 атм протягом 40 год. Ще 2 еквіваленти паладію на вугіллі додавали послідовно та гідрогенізацію продовжили протягом ще 72 год. Реакційну суміш відфільтрували і каталізатор промили MeOH. Розчин сконцентрували під вакуумом та продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-жовтого осаду (0,3 г, 10 %).

MS: $M = 224,1 (M+H)^+$

Стадія 3: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

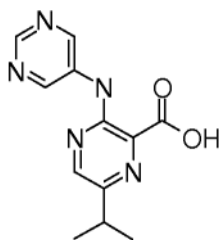
Суміш 3-аміно-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (300 мг, 1,34 ммоль), 5-бромпіридину (299 мг, 1,88 ммоль) та карбонату калію (334 мг, 2,42 ммоль) в ксилолі (15 мл) та воді (51 мкл, 2,82 ммоль) помістили у вакуум та продули аргоном. Додавали ацетат паладію(II) (12,1 мг, 54 мкмоль) та ксантфос (23,3 мг, 40 мкмоль) і реакційну суміш перемішували при 140 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, влили в 50 мл етилацетату та екстрагували водою. Органічну фазу промили сольовим розчином і водні шари зворотно екстрагували етилацетатом. Органічні шари

висушили та розчинник випарили. Продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світлого осаду (211 мг, 52 %).

MS: $M = 302,1(M+H)^+$

A-17: 6-Ізопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонова кислота

5 Стадія 1: Метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-(проп-1-ен-2-іл)піразин-2-карбоксилат



10 Продукт одержали з використанням як вихідної сполуки метил 3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-бромпіразин-2-карбоксилату (1,13 г, 2,61 ммоль) та 2-ізопропеніл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (672 мкл, 3,4 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-1, стадія 1, після екстракції етилацетатом та очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді жовтого в'язкого масла (323 мг, 31 %).

MS: $M = 294,2(M-\text{Boc}+H)^+$

Стадія 2: Метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-ізопропілпіразин-2-карбоксилат

15 До розчину метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-(проп-1-ен-2-іл)піразин-2-карбоксилату (323 мг, 0,82 ммоль) в MeOH (4 мл) додали в атмосфері аргону при кімнатній температурі Pd/C 10% (30 мг, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 15 год., відфільтрували та розчинник видалили, одержавши продукт у вигляді жовтого в'язкого масла (302 мг, 92 %), яке використовували без додаткової очистки.

20 MS: $M=296,3(M-\text{Boc}+H)^+$

Стадія 3: Метил-3-аміно-6-ізопропілпіразин-2-карбоксилат

Продукт одержали з використанням як вихідної сполуки метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-ізопропілпіразин-2-карбоксилату (300 мг, 0,76 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-12, стадія 3 у вигляді безбарвного осаду (108 мг, 72 %).

25 MS: $M = 196,2(M+H)^+$

Стадія 4: Метил-6-ізопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксилат

30 Продукт одержали з використанням як вихідної сполуки метил-3-аміно-6-ізопропілпіразин-2-карбоксилату (54 мг, 0,28 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-1, стадія 2, після очистки препаративної ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді сіро-білого осаду (38 мг, 49%).

MS: $M = 274,1(M+H)^+$

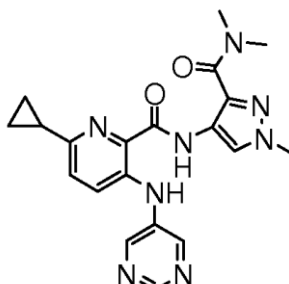
Стадія 5: 6-Ізопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонова кислота

35 Продукт одержали з використанням як вихідної сполуки метил-6-ізопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксилату (38 мг, 0,14 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-11, у вигляді білого осаду (36 мг, 99 %).

MS: $M = 258,1(M-H)^-$

В. Кінцеві продукти:

Приклад 1: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-диметилкарбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)амід



40 Стадія 1: 1-Метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

Розчин 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти (500 мг, 2,92 ммоль) в ДМФ (5 мл) в атмосфері інертного газу обробили TBTU (1030 мг, 3,2 ммоль), диметиламіну гідрохлоридом

(262 мг, 3,2 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіном (2,0 мл, 11,7 ммоль) та продовжили перемішування протягом 4 год. Усі леткі компоненти видалили та сировий продукт екстрагували водою та етилацетатом. Органічну фазу промили бікарбонатом натрію і водні фази зворотно екстрагували етилацетатом та дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили та розчинник випарили. Продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта дихлорметан/метанол у вигляді білого осаду (230 мг, 40 %).

MS: M = 199,3 (M+H)⁺

Стадія 2: 4-Аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

Розчин 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід (100 мг, 0,5 ммоль) в етанолі (4 мл) продули аргоном та обробили Pd/C 5% (40 мг, 0,02 ммоль). Реакційну посудину помістили у вакуум та продули воднем тричі і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували та розчинник випарили, одержавши світло-білий твердий матеріал (83 мг, 98 %), який використовували без додаткової очистки.

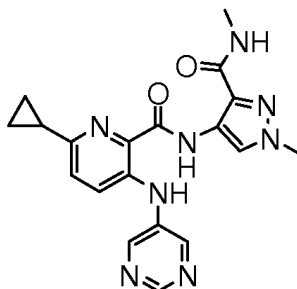
MS: M = 169,1 (M+H)⁺

Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-диметилкарбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)амід

Проміжну сполуку A-2 (75 мг, 0,19 ммоль) розчинили в ДМФ (1 мл) і додали TBUTU (68 мг, 0,21 ммоль) в атмосфері інертного газу. Після 5 хв. перемішування при кімнатній температурі додавали N,N-діізопропілетиламін (131 мкл, 0,77 ммоль) та продовжили перемішування протягом 10 хв. Додавали 4-аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід (36 мг, 0,21 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію погасили невеликою кількістю води, розчинник випарили і залишок екстрагували водою та етилацетатом. Органічну фазу висушили та розчинник випарили. Продукт одержали після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (4 мг, 5 %).

MS: M = 407,4 (M+H)⁺

Приклад 2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 1-Метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 1, стадія 1, з використанням як вихідної сполуки 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти та метиламіну гідрохлориду, у вигляді світло-жовтого осаду (250 мг, 64 %).

MS: M = 185,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 4-Аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Розчин 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (100 мг, 0,5 ммоль) в етанолі (4 мл) продули аргоном та обробили Pd/C 10% (40 мг, 0,04 ммоль). Реакційну посудину помістили у вакуум та продули воднем тричі і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували та розчинник випарили, одержавши коричневе в'язке масло (76 мг, 91 %), яке використовували без додаткової очистки.

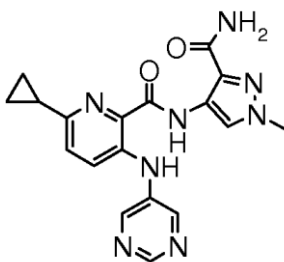
MS: M = 155,2 (M+H)⁺

Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

В атмосфері інертного газу, 4-аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (12 мг, 0,08 ммоль) розчинили в толуолі (1,5 мл). Додавали диметилалюмінію хлорид (164 мкл, 0,9 М розчин в гептані) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. при кімнатній температурі. Додавали проміжну сполуку A-1 (20 мг, 0,07 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 5 год. Після охолодження до кімнатної температури, додавали невелику кількість води і одержану суспензію обережно перемішували протягом 5 хв. Усі леткі компоненти видалили і продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді сіро-білого осаду (7,8 мг, 28 %).

MS: M = 393,2 (M+H)⁺

Приклад 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-карбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)амід



5 Стадія 1: 1-Метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 1, стадія 1, з використанням як вихідної сполуки 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти та двох еквівалентів хлориду амонію як джерела аміну у вигляді світло-жовтого осаду (110 мг, 37 %).

MS: M = 171,2 (M+H)⁺

10 Стадія 2: 4-Аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти амід

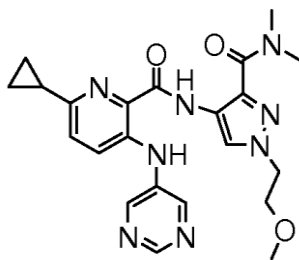
Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 2, з використанням як вихідної сполуки 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти амиду у вигляді сірого осаду (45 мг, 100 %).

15 Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 3, з використанням як вихідної сполуки 4-аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти амиду та проміжної сполуки А-1 у вигляді сіро-білого осаду (7,5 мг, 28 %).

MS: M = 379,4 (M+H)⁺

20 Приклад 4: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-диметилкарбамоїл-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: 4-Нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

25 Розчин 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти (2,5 г, 15,9 ммоль) в етанольній НСІ (38,3 мл, 1,25М) нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Усі леткі компоненти видалили, одержавши білий осад (2,9 г, 98 %), який використовували без додаткової очистки.

MS: M = 186,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 1-(2-Метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

30 До розчину 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру (100 мг, 0,54 ммоль) в ДМСО (1 мл) додавали карбонат калію (164 мг, 1,19 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. Додавали 1-бром-2-метоксіетан (110 мкл, 1,19 ммоль) і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розділили між етилацетатом та водою і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили та розчинник випарили. Продукт одержали у вигляді суміші регіоізомерів, які розділили хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат, одержавши 72 мг (55 %) необхідного регіоізомеру та 33 мг (25 %) 2-(2-метоксіетил)-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру.

MS: M = 244,3 (M+H)⁺

Стадія 3: 1-(2-Метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

40 В атмосфері інертного газу диметиламіну гідрохлорид (73 мг, 0,89 ммоль) розчинили в толуолі (1,0 мл). Додавали диметилалюмінію хлорид (990 мкл, 0,9М гептановий розчин) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. при кімнатній температурі. Додавали 1-(2-метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір (70 мг, 0,29 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної

температури додавали невелику кількість води і одержану суспензію перемішували обережно протягом 5 хв. Усі леткі компоненти видалили і продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-коричневого масла (65 мг, 93 %).

5 MS: $M = 243,3 (M+H)^+$

Стадія 4: 4-Аміно-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 1-(2-метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід, у вигляді світло-жовтого масла (48 мг, 99 %).

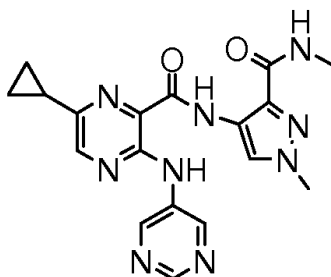
10 MS: $M = 213,2 (M+H)^+$

Стадія 5: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-диметилкарбамоїл-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід та проміжну сполуку A-1, у вигляді жовтого осаду (33 мг, 52 %).

15 MS: $M = 451,2 (M+H)^+$

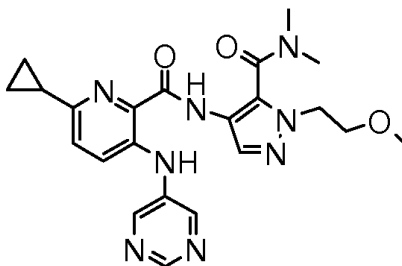
Приклад 5: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



20 Продукт одержали відповідно до способу, описаного у Прикладі 2, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід та проміжну сполуку A-10, у вигляді жовтого осаду (14 мг, 51 %).

MS: $M = 394,1 (M+H)^+$

25 Приклад 6: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-диметилкарбамоїл-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: 2-(2-Метоксіетил)-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 2, у вигляді суміші регіоізомерів, які розділили хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат, одержавши 33 мг (25 %) необхідного регіоізомеру та 72 мг (55 %) 1-(2-метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру.

30 MS: $M = 244,3 (M+H)^+$

Стадія 2: 2-(2-Метоксіетил)-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 2-(2-метоксіетил)-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір, у вигляді світло-коричневого масла (20 мг, 67 %).

35 MS: $M = 243,2 (M+H)^+$

Стадія 3: 4-Аміно-2-(2-метоксіетил)-2H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 2-(2-метоксіетил)-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід, у вигляді сірого масла (19 мг, 99 %).

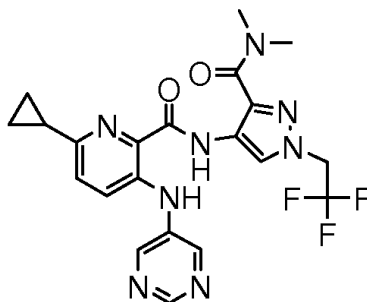
40 MS: $M = 213,2 (M+H)^+$

Стадія 4: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-диметилкарбамоїл-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-4-іл]амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-2-(2-метоксіетил)-2H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід та проміжну сполуку А-1, у вигляді жовтого осаду (4 мг, 12 %).

MS: M = 451,2 (M+H)⁺

Приклад 7: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-диметилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: 4-Нітро-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали у вигляді єдиного регіоізомеру відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 2, з використанням як вихідної сполуки 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру та 2,2,2-трифторетилметансульфонату після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді жовтого масла (568 мг, 84 %).

MS: M = 268,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 4-Нітро-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір, у вигляді сіро-білого осаду (38 мг, 66 %).

MS: M = 267,0 (M+H)⁺

Стадія 3: 4-Аміно-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід, у вигляді сіро-білого осаду (32 мг, 99 %).

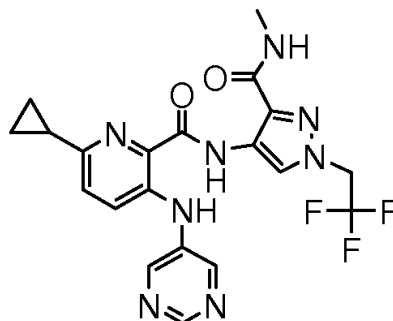
MS: M = 237,2 (M+H)⁺

Стадія 4: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-диметилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл]амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід та проміжну сполуку А-1, у вигляді світло-жовтого осаду (11 мг, 33 %).

MS: M = 475,1 (M+H)⁺

Приклад 8: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-метилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: 4-Нітро-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір, у вигляді світло-жовтого масла (43 мг, 81 %).

MS: M = 253,2 (M+H)⁺

Стадія 2: 4-Аміно-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід, у вигляді сіро-білого осаду (25 мг, 71 %).

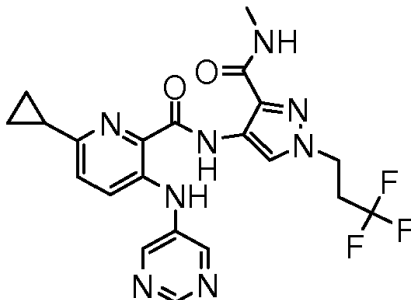
5 MS: $M = 223,2 (M+H)^+$

Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-метилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл]амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід та проміжну сполуку А-1, у вигляді світло-жовтого осаду (14 мг, 58 %).

10 MS: $M = 461,3 (M+H)^+$

Приклад 9: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-4-іл]амід



15 Стадія 1: 4-Нітро-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір та 1,1,1-трифтор-3-йодопропан у вигляді суміші регіоізомерів, які розділили хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат, одержавши 68 мг (15 %) необхідного регіоізомеру та 141 мг (31 %) 4-нітро-2-(3,3,3-трифторпропіл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру.

MS: $M = 282,0 (M+H)^+$

Стадія 2: 4-Нітро-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір, у вигляді світло-коричневого воскоподібного осаду (41 мг, 67 %).

MS: $M = 267,0 (M+H)^+$

Стадія 3: 4-Аміно-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід, у вигляді коричневого масла (36 мг, 99 %).

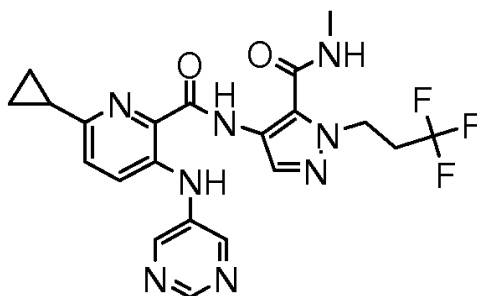
MS: $M = 237,2 (M+H)^+$

Стадія 4: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-4-іл]амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід та проміжну сполуку А-1, у вигляді світло-жовтого осаду (11 мг, 33 %).

MS: $M = 475,5 (M+H)^+$

Приклад 10: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: 4-Нітро-2-(3,3,3-трифторпропіл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір та 1,1,1-трифтор-3-йодпропан, у вигляді суміші регіоізомерів, які розділили хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат, одержавши 141 мг (31 %) необхідного регіоізомеру та 68 мг (15 %) 4-нітро-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру.

MS: $M = 282,0 (M+H)^+$

Стадія 2: 4-Нітро-2-(3,3,3-трифторпропіл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-2-(3,3,3-трифторпропіл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір, у вигляді безбарвного масла (33 мг, 50 %).

MS: $M = 267,0 (M+H)^+$

Стадія 3: 4-Аміно-2-(3,3,3-трифторпропіл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-2-(3,3,3-трифторпропіл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід, у вигляді коричневого масла (30 мг, >100 %).

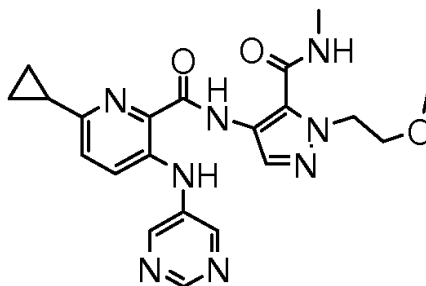
MS: $M = 237,2 (M+H)^+$

Стадія 4: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-4-іл]амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-2-(3,3,3-трифторпропіл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід та проміжну сполуку А-1, у вигляді світло-жовтого осаду (12 мг, 41 %).

MS: $M = 475,1 (M+H)^+$

Приклад 11: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: 2-(2-Метоксіетил)-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 2-(2-метоксіетил)-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір (Приклад 6, стадія 1; 22 мг, 40 %).

MS: $M = 243,2 (M+H)^+$

Стадія 2: 4-Аміно-2-(2-метоксіетил)-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 2-(2-метоксіетил)-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід, у вигляді світло-коричневого осаду (16 мг, 47 %).

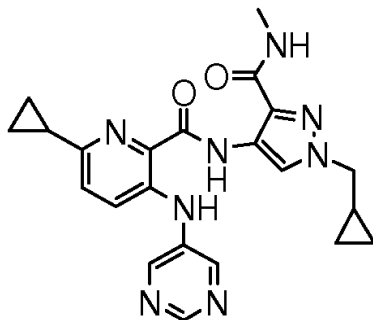
MS: $M = 199,3 (M+H)^+$

Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл]амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-2-(2-метоксіетил)-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід та проміжну сполуку А-1, у вигляді світло-жовтого осаду (4 мг, 26 %).

MS: $M = 437,3 (M+H)^+$

Приклад 12: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-циклопропілметил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 1-Циклопропілметил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір та бромметилциклопропан, у вигляді суміші регіоізомерів, які розділили хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат, одержавши 179 мг (46 %) необхідного регіоізомеру та 88 мг (23 %) 2-циклопропілметил-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру.

MS: $M = 240,1 (M+H)^+$

Стадія 2: 1-Циклопропілметил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 1-циклопропілметил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір, у вигляді світло-коричневого воскоподібного осаду (78 мг, 83 %).

MS: $M = 225,2 (M+H)^+$

Стадія 3: 4-Аміно-1-циклопропілметил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 1-циклопропілметил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід, у вигляді коричневого осаду (58 мг, 95 %).

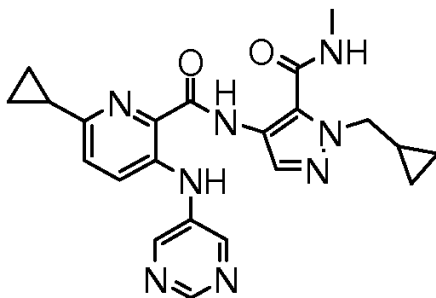
MS: $M = 195,2 (M+H)^+$

Стадія 4: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-циклопропілметил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-1-циклопропілметил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід та проміжну сполуку А-1, у вигляді світло-жовтого осаду (26 мг, 49 %).

MS: $M = 433,4 (M+H)^+$

Приклад 13: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-циклопропілметил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 2-Циклопропілметил-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір та бромметилциклопропан, у вигляді суміші регіоізомерів, які розділили хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат, одержавши 88 мг (23 %) необхідного регіоізомеру та 179 мг (46 %) 1-циклопропілметил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру.

MS: $M = 240,1 (M+H)^+$

Стадія 2: 2-Циклопропілметил-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 4, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 2-циклопропілметил-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір, у вигляді білого осаду (40 мг, 53 %).

MS: M = 225,2 (M+H)⁺

Стадія 3: 4-Аміно-2-циклопропілметил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 2, використовуючи як вихідну сполуку 2-циклопропілметил-4-нітро-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід, у вигляді коричневого осаду (32 мг, 92 %).

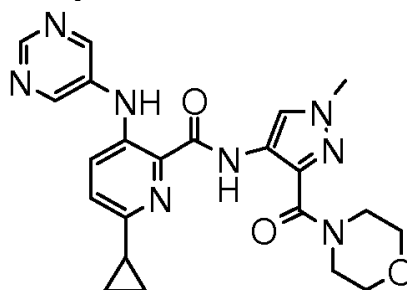
MS: M = 195,3 (M+H)⁺

Стадія 4: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-циклопропілметил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 2, стадія 3, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-2-циклопропілметил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід та проміжну сполуку А-1, у вигляді світло-жовтого осаду (14 мг, 46 %).

MS: M = 433,4 (M+H)⁺

Приклад 14: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(морфолін-4-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: (4-Аміно-1-метил-1Н-піразол-3-іл)морфолін-4-ілметанон

Відповідно до способів, описаних в Прикладі 1, стадії 1 та 2, продукт одержали сполученням 1-метил-4-нітро-1Н-піразол-3-карбонової кислоти та морфоліну (90%) і подальшою гідрогенізацією (67%), у вигляді аморфного білого осаду.

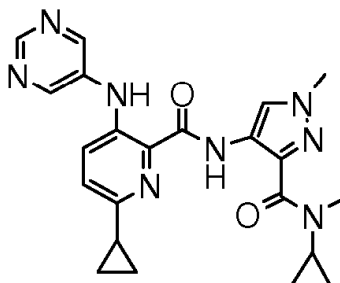
MS: M = 211,2 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(морфолін-4-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]амід

До перемішаного розчину (4-аміно-1-метил-1Н-піразол-3-іл)морфолін-4-ілметанону (67 мг, 0,32 ммоль) при кімнатній температурі в діоксані (2 мл) в атмосфері аргону додавали розчин триметилалюмінію (0,16 мл, 2М в толуолі, 0,33 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при кімнатній температурі, А-1 (30 мг, 0,11 ммоль) додавали однією порцією. Реакційну суміш нагріли до 100 °С та продовжили перемішування протягом 16 год. Суміш охолодили до кімнатної температури і додали Н₂О (0,5 мл). Після 15 хвилин перемішування, додавали трохи MgSO₄ та продовжили перемішування протягом 15 хв. Суміш відфільтрували, промили CH₂Cl₂ та випарили. Продукт одержали хроматографією на силікагелі з використанням градієнта CH₂Cl₂/MeOH. Сіро-білий осад (35 мг, 74%).

MS: M = 449,3 (M+H)⁺

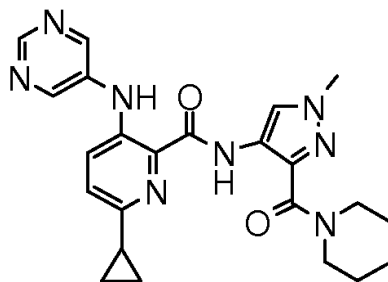
Приклад 15: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(циклопропілметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способів, описаних в Прикладі 14, продукт одержали сполученням 1-метил-4-нітро-1Н-піразол-3-карбонової кислоти та N-циклопропілметиламіну (71%), гідрогенізацією (71%) та активованою триметилалюмінієм реакцією з А-1 (41%). Сіро-білий осад.

MS: M = 433,4 (M+H)⁺

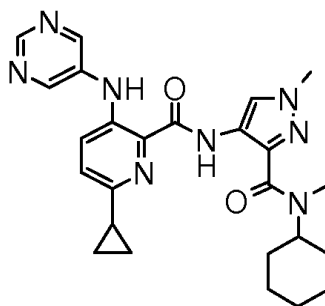
Приклад 16: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(піперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способів, описаних в Прикладі 14, продукт одержали сполученням 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти та піперидину (кількісн.), гідрогенізацією (63%) та активованою триметилалюмінієм реакцією з А-1 (89%). Сіро-білий осад.

5 MS: $M = 447,3 (M+H)^+$

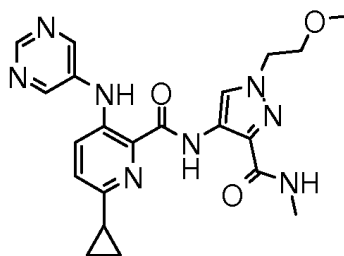
Приклад 17: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(циклогексилметилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



10 Відповідно до способів, описаних в Прикладі 14, продукт одержали сполученням 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти та N-метилциклогексиламіну (кількісн.), гідрогенізацією (80%) та активованою триметилалюмінієм реакцією з А-1 (91%). Сіро-білий осад.

MS: $M = 475,2 (M+H)^+$

Приклад 18: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл]амід



15

Стадія 1: 1-(2-Метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

До розчину метиламіну гідрохлориду (2,0 г, 25 ммоль) при кімнатній температурі в діоксані (60 мл) додавали триметилалюміній (2М в толуолі, 12,3 мл, 25 ммоль) та перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Потім додавали 1-(2-метоксіетил)-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір (2,0 г, 8,0 ммоль; Приклад 4, стадія 2). Суміш нагріли до 100 °C та продовжили перемішування протягом ночі. Суміш охолодили до кімнатної температури, потім додали 2 мл води та продовжили перемішування протягом 15 хв. Додали певну кількість $MgSO_4$ та продовжили перемішування протягом 15 хв. Суміш відфільтрували, промили CH_2Cl_2 та сконцентрували. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта циклогексан/ $EtOAc$, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (302 мг, 16%), у вигляді оранжевого масла.

25

MS: $M = 229,2 (M+H)^+$

Стадія 2: 4-Аміно-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 2, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді масла (80%).

30

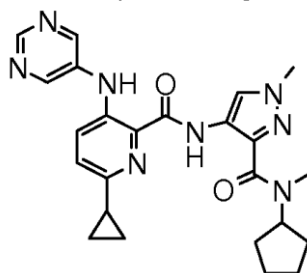
Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл]амід

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 14, сполука, зазначена в заголовку, була одержана, використовуючи як вихідну сполуку 4-аміно-1-(2-метоксіетил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід та А-1, у вигляді жовтого осаду (58%).

35

MS: M = 437,3 (M+H)⁺

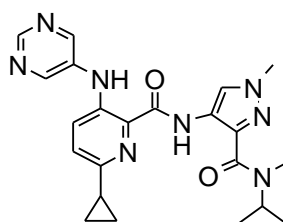
Приклад 19: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(циклопентилметилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



- 5 Відповідно до способів, описаних в Прикладі 14, продукт одержали сполученням 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти та N-метилциклопентиламіну (кількісн.), гідрогенізацією (84%) та активованою триметилалюмінієм реакцією з A-1 (55%).

MS: M = 461,4 (M+H)⁺

Приклад 20: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-

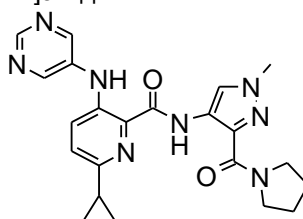


- 10 (ізопропілметилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід

Відповідно до способів, описаних в Прикладі 14, продукт одержали сполученням 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти та метилізопропіламіну (95%), гідрогенізацією (60%) та активованою триметилалюмінієм реакцією з A-1 (49%).

MS: M = 435,4 (M+H)⁺

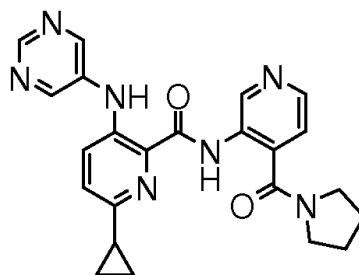
- 15 Приклад 21: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(піролідин-1-карбоніл)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способів, описаних в Прикладі 14, продукт одержали сполученням 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти та піролідину (46%), гідрогенізацією (89%) та активованою триметилалюмінієм реакцією з A-1 (54%). Сіро-білий осад.

- 20 MS: M = 433,4 (M+H)⁺

Приклад 22: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(піролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід

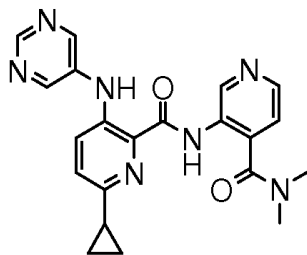


- 25 Відповідно до способів, описаних в Прикладі 14, продукт одержали сполученням 3-нітро-4-піридинкарбонової кислоти та піролідину (25%), гідрогенізацією (91%) та активованою триметилалюмінієм реакцією з A-1 (30%). Світло-жовтий осад.

MS: M = 430,4 (M+H)⁺

Приклад 23: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-

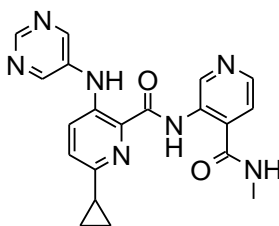
диметилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способів, описаних в Прикладі 14, продукт одержали сполученням 3-нітро-4-піридинкарбонової кислоти та диметиламіну гідрохлориду (25%), гідрогенізацією (77%) та активованою триметилалюмінієм реакцією з А-1 (26%). Світло-жовтий осад.

MS: M = 404,3 (M+H)⁺

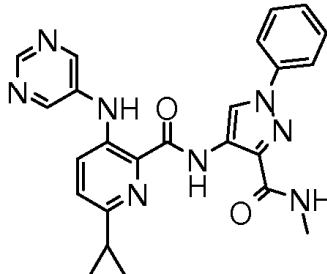
Приклад 24: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способів, описаних в Прикладі 14, продукт одержали сполученням 3-нітро-4-піридинкарбонової кислоти та метиламіну гідрохлориду (38%), гідрогенізацією (95%) та активованою триметилалюмінієм реакцією з А-1 (8%). Світло-жовтий осад.

MS: M = 390,1 (M+H)⁺

Приклад 25: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-метилкарбамоїл-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 4-Нітро-1-феніл-1Н-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

Сполуку, зазначену в заголовку, одержували згідно з Z. Naturforsch. B., 2004, 59, 1132-1136. Сіро-білий осад (27%).

MS: M = 262,0 (M+H)⁺

Стадія 2: 4-Нітро-1-феніл-1Н-піразол-3-карбонова кислота

До перемішуваної суспензії 4-нітро-1-феніл-1Н-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру (240 мг, 0,92 ммоль) при кімнатній температурі в етанолі (3 мл) в атмосфері аргону додавали 1н. NaOH (1,8 мл). Суміш перемішували протягом 2 год. Додавали 3н. HCl до досягнення pH ~ 2. В результаті додавання H₂O (~ 2 мл), необхідний продукт випав до осаду. Його зібрали фільтрацією, промили H₂O та висушили. Сіро-білий осад (184 мг, 86%).

MS: M = 187,9 (M-COOH)⁻

Стадія 3: 4-Аміно-1-феніл-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід

Відповідно до способів, описаних для стадії 1 прикладу 1 та для стадії 2 прикладу 2, 4-нітро-1-феніл-1Н-піразол-3-карбонову кислоту содержали з метиламіну гідрохлоридом (90%) та гідрогенізували (кількісно) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку. Сіро-білий осад.

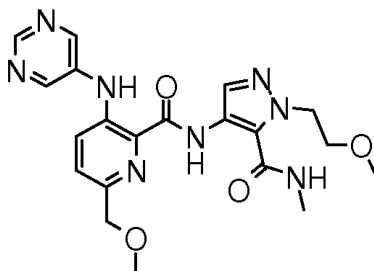
MS: M = 217,3 (M+H)⁺

Стадія 4: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-метилкарбамоїл-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 14, стадія 2, проводили взаємодію 4-аміно-1-феніл-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламіду з А-1 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку. Сіро-білий осад (52%).

MS: $M = 455,2 (M+H)^+$

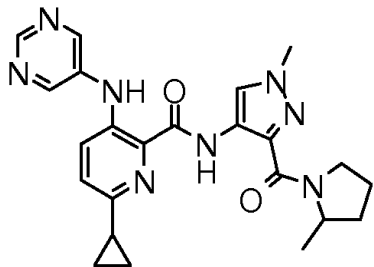
Приклад 26: 6-Метоксиметил-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способів, описаних в Прикладі 18, сполука, зазначена в заголовку, була одержана активованою $AlMe_3$ реакцією 2-(2-метоксіетил)-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру (Приклад 4, стадія 2) та метиламіну гідрохлориду (43%), гідрогенізацією (97%) та активованою $AlMe_3$ реакцією з А-3 (71%). Світло-жовтий осад.

MS: $M = 441,3 (M+H)^+$

Приклад 27: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(2-метилпіролідин-1-карбоніл)-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: 4-Нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловий ефір

До розчину 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти (5 г, 31,8 ммоль) в безводному MeOH (60 мл) додали свіжокристалізований моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (300 мг, 1,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65 °C протягом 16 год. MeOH видалили під вакуумом. Залишок змішали з насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (15 мл) та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою і потім сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4), відфільтрували та випарили. Сировий продукт очистили хроматографією на колонках із силікагелем з використанням 30% EtOAc/гексан з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (4,85 г, 89%).

Стадія 2: 1-Метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловий ефір

До розчину 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти метилового ефіру (3,1 г, 18,1 ммоль) в безводному ацетоні (2 мл) додавали K_2CO_3 (5 г, 36,2 ммоль) при 25 °C. Реакційну суміш охолодили до 0 °C і додали метилйодид (2,2 мл, 36,3 ммоль). Температуру знов підвищили до 25 °C і потім нагрівали при 70 °C протягом 2 год. Розчинник видалили під вакуумом. Залишок розбавили EtOA та промили водою та сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4), відфільтрували та сконцентрували. Сировий продукт очистили хроматографією на колонках із силікагелем. Елювання 20% EtOAc/гексан дало небажаний ізомер 2-метил-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиловий ефір (1 г, 30%), подальше елювання 40% EtOAc/гексан дало потрібний ізомер 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловий ефір (1,8 г, 54%).

Стадія 3: 4-Аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловий ефір

Розчин 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти метилового ефіру (4,8 г, 25,94 ммоль) в безводному MeOH (100 мл) ретельно продули аргоном, обробили 10% Pd-C (2,7 г, 2,59 ммоль), та знов продули аргоном. Потім реакційну суміш гідрогенізували воднем під тиском при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували через кульки целіту. Фільтрат сконцентрували та висушили з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді сіро-білого осаду (3,4 г, 84%), який використовували на наступній реакційній стадії без додаткової очистки.

Стадія 4: 4-{[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловий ефір

До перемішаного розчину А-2 (600 мг, 2,34 ммоль) в ДМФ (10 мл) додали EDCI (672 мг, 3,51 ммоль) та HOBT (538 мг, 3,51 ммоль) при 25 °C. Продовжили перемішування протягом 10 хв. До цього розчину послідовно додали 4-аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти

метиловий ефір (362 мг, 2,35 ммоль) та триетиламін (0,8 мл, 5,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом ночі, потім погасили водою (8 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4), відфільтрували та випарили. Одержаний таким чином сировий продукт очистили хроматографією на колонках із силікагелем (2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (642 мг, 69%) у вигляді жовтого в'язкого осаду.

Стадія 5: Загальна методика для LiHMDS-опосередкованого утворення амідів

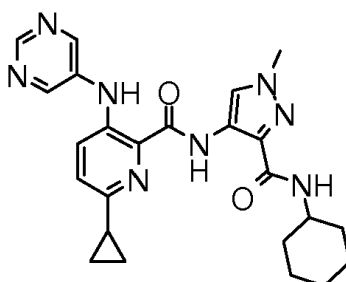
До перемішуваного розчину аміну (1,50 ммоль) в безводному ТГФ (5 мл) додавали LiHMDS (1,0М в ТГФ, 7-8 ммоль) при температурі від -30 °С до -40 °С. Після перемішування реакційної суміші при цій температурі протягом 15 хв. додали розчин 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метилового ефіру (1,0 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім погасили насиченим водним розчином хлориду амонію та екстрагували EtOAc (3×5 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (10 мл) та висушили (Na_2SO_4), відфільтрували та сконцентрували. Сировий матеріал очистили препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini C18 (250×21,2 мм, 5 мкм); елюючи градієнтом 0,05% водний розчин TFA/ацетонітрил з одержанням кінцевого продукту.

6-Циклопропіл-N-[1-метил-3-(2-метилпіролідин-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоксимідна кислота

Відповідно до загальної методики, описаної вище (стадія 5), взаємодія 2-метилпіролідину з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (19%) у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: M = 447,2 (M+H)⁺

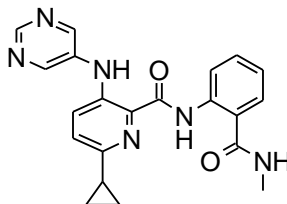
Приклад 28: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-циклогексилкарбамоіл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія циклогексиламіну з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (45%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: M = 461,4 (M+H)⁺

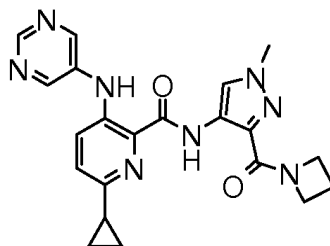
Приклад 29: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (2-метилкарбамоілфеніл)амід



До суспензії А-2 (50 мг, 0,19 ммоль) в 3 мл AcOEt (3 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону додавали 2-аміно-N-метилбензамід (29 мг, 0,19 ммоль) та N-етилдіізопропіламін (0,1 мл, 0,59 ммоль). Жовту суспензію охолодили до 0 °С і додали пропілфосфоновий ангідрид (50% в AcOEt, 0,31 мл, 0,48 ммоль). Суспензію перемішували при 0° протягом 30 хв та при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарили. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (46 мг, 61%), у вигляді жовтого осаду.

MS: M = 389,2 (M+H)⁺

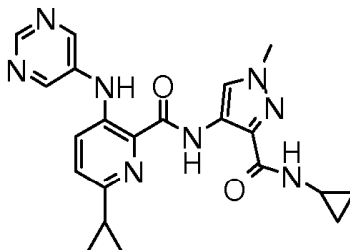
Приклад 30: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія азетидину з 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (14%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 419,4 (M+H)⁺

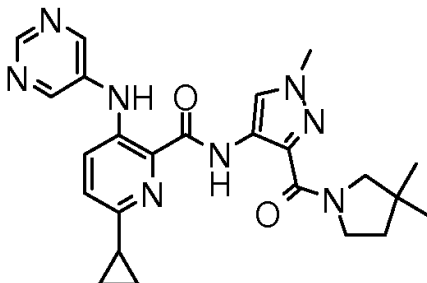
Приклад 31: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-циклопропілкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія циклопропіламіну з 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (24%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 419,2 (M+H)⁺

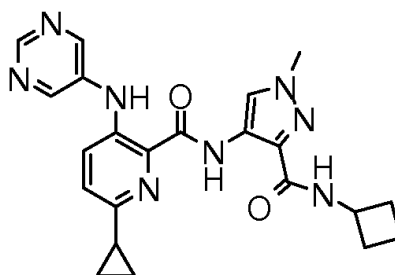
Приклад 32: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(3,3-диметилпіролідин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 3,3-диметилпіролідину з 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (20%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 461,4 (M+H)⁺

Приклад 33: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-циклобутилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)амід

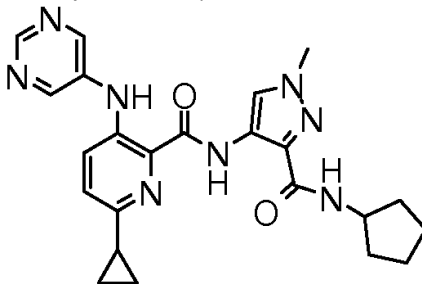


Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія циклобутиламіну з 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної

в заголовку (24%), у вигляді жовтого порошку.

MS: $M = 433,2 (M+H)^+$

Приклад 34: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-циклопентилкарбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)амід



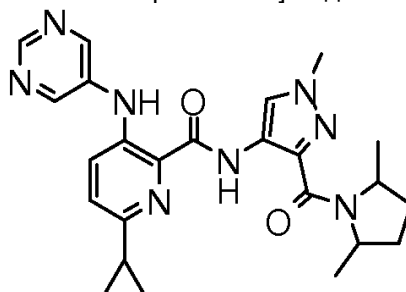
5

Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія циклопентиламіну з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (19%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

10

MS: $M = 447,2 (M+H)^+$

Приклад 35: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(2,5-диметилпіролідин-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



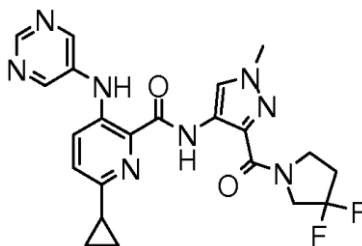
15

Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 2,5-диметилпіролідину з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (10%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: $M = 461,4 (M+H)^+$

20

Приклад 36: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(3,3-дифторпіролідин-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід

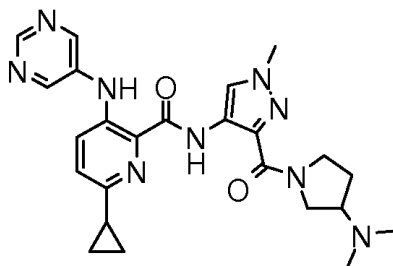


25

Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 3,3-дифторпіролідину з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (14%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: $M = 469,4 (M+H)^+$

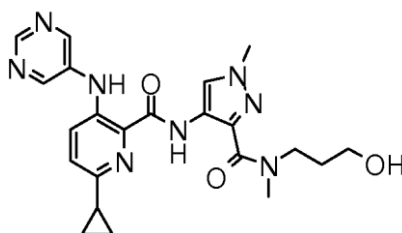
Приклад 37: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(3-диметиламінопіролідин-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 3-диметиламінопіролідину з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (26%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 476,6 (M+H)⁺

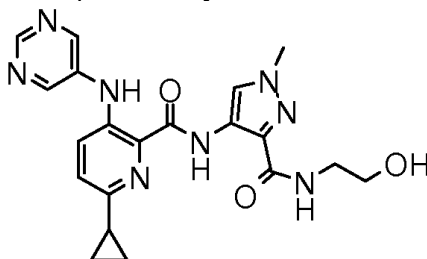
Приклад 38: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти {3-[(3-гідроксипропіл)метилкарбамоїл]-1-метил-1H-піразол-4-іл}амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 3-метиламінопропан-1-олу з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (39%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 451,4 (M+H)⁺

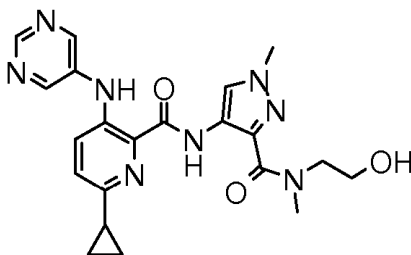
Приклад 39: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(2-гідроксіетилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 2-аміноетанолу з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (6%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 423,2 (M+H)⁺

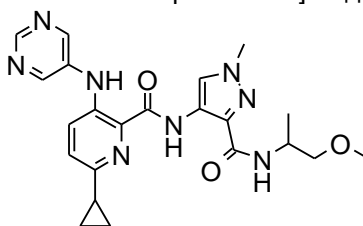
Приклад 40: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти {3-[(2-гідроксіетил)метилкарбамоїл]-1-метил-1H-піразол-4-іл}амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 2-метиламіноетанолу з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (13%) у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 437,4 (M+H)⁺

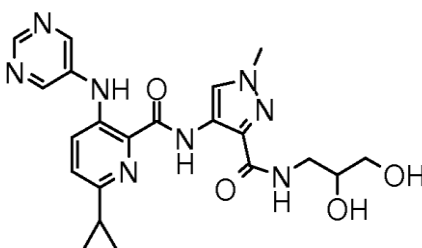
Приклад 41: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(2-метокси-1-метилетилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 2-метокси-1-метилетиламіну з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (16%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 451,2 (M+H)⁺

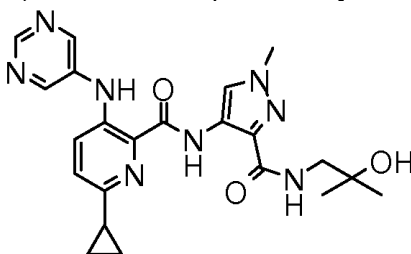
Приклад 42: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(2,3-дигідроксипропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 3-амінопропан-1,2-діолу з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (15%), у вигляді в'язкого осаду.

MS: M = 453,4 (M+H)⁺

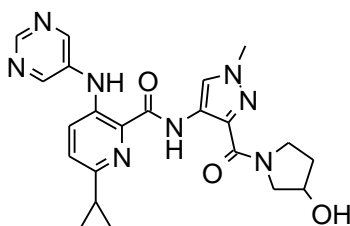
Приклад 43: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 1-аміно-2-метилпропан-2-олу з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (27%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 451,2 (M+H)⁺

Приклад 44: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(3-гідроксипіролідин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід

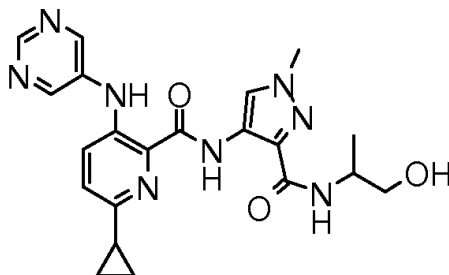


Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 3-гідроксипіролідину з 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл}аміно}-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (27%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

в заголовку (15%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: M = 449,2 (M+H)⁺

Приклад 45: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(2-гідрокси-1-метилетилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



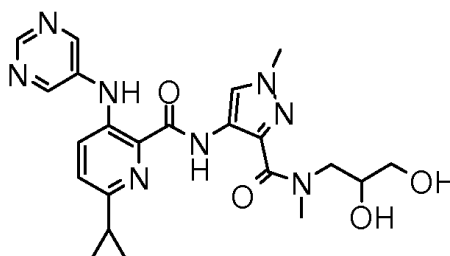
5

Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 2-амінопропан-1-олу з 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (14%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

10

MS: M = 437,2 (M+H)⁺

Приклад 46: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти {3-[(2,3-дигідроксипропіл)метилкарбамоїл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



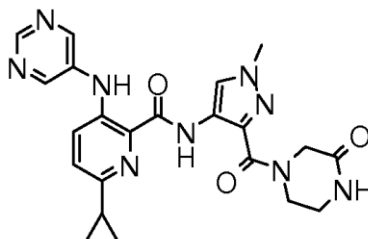
15

Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 3-метиламінопропан-1,2-діолу з 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (9%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: M = 467,4 (M+H)⁺

20

Приклад 47: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(3-оксопіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-4-іл]амід

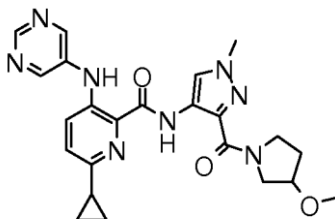


25

Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія піперазин-2-ону з 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (12%), у вигляді блідо-жовтого осаду.

MS: M = 462,4 (M+H)⁺

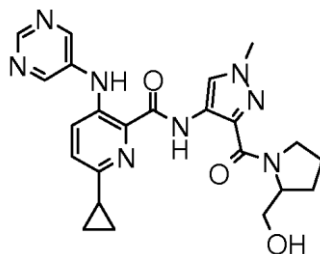
Приклад 48: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(3-метоксипіролідин-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 3-метоксипіролідину з 4-{{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (23%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

5 MS: M = 463,2 (M+H)⁺

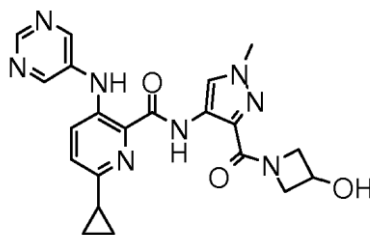
Приклад 49: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(2-гідроксиметилпіролідін-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



10 Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 2-гідроксиметилпіролідину з 4-{{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (15%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: M = 463,4 (M+H)⁺

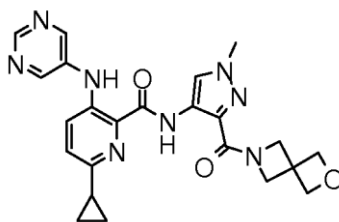
15 Приклад 50: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(3-гідроксіязетидин-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



20 Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 3-гідроксіязетидину з 4-{{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (13%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: M = 435,1 (M+H)⁺

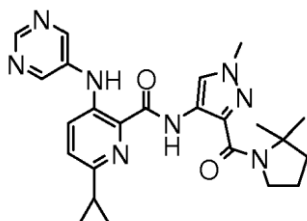
Приклад 51: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-метил-3-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)-1H-піразол-4-іл]амід



25 Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 5 прикладу 27, взаємодія 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептану з 4-{{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно}-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиловим ефіром привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (5%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: M = 461,1 (M+H)⁺

30 Приклад 52: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(2,2-диметилпіролідін-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-1-метил-1Н-піразол-3-карбонова кислота

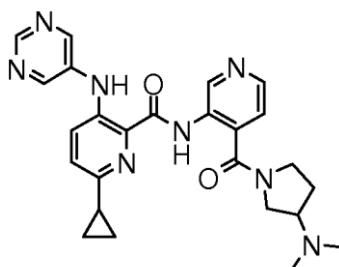
До перемішаного розчину 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метилового ефіру (Приклад 27, стадія 4; 300 мг, 0,76 ммоль) в MeOH (7 мл) додали розчин NaOH (49 мг, 1,2 ммоль) у воді (2 мл), зберігаючи внутрішню температуру ванни нижче 5 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 12 год. при кімнатній температурі, потім сконцентрували. Залишок розчинили у воді (10 мл), і водний шар промили EtOAc. Водну фазу підкислили водним 1н. розчином HCl (pH ~ 4-5), потім наситили хлоридом натрію та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили (Na₂SO₄) та відфільтрували. Органічний шар сконцентрували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (142 мг, 45%) у вигляді жовтуватого в'язкого осаду, який безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 2: 6-Циклопропіл-N-[3-(2,2-диметилпіролідин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоксимідна кислота

До перемішаного розчину 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (70 мг, 0,18 ммоль) в ДМФ послідовно додали N-метилморфолін (0,12 мл, 0,9 ммоль), HBTU (210 мг, 0,55 ммоль) та 2,2-диметилпіролідин (35 мг, 0,36 ммоль) при кімнатній температурі, і реакційну суміш залишили перемішуватися протягом ночі. Розчинник видалили під вакуумом, і залишок розчинили в EtOAc (10 мл) та промили водним розчином NaHCO₃ і водою. Водний шар зворотно екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні шари висушили (Na₂SO₄), відфільтрували та випарили під вакуумом. Сировий продукт очистили препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini C18 (250×21,2 мм, 5 мк); елюювали градієнтом 0,05% водний розчин TFA/ацетонітрил) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (6 мг, 6%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: M = 461,1 (M+H)⁺

Приклад 53: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(3-диметиламінопіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



Стадія 1: 3-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотинової кислоти метиловий ефір

До перемішаного розчину А-2 (320 мг, 1,24 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл) додали НАТУ (942 мг, 2,48 ммоль) та N-метилморфолін (0,35 мл) при кімнатній температурі з подальшим додаванням 3-аміноізонікотинової кислоти метилового ефіру (171 мг, 1,12 ммоль). Реакційну суміш залишили нагріватися зі зворотним холодильником протягом 10 год. Після закінчення реакції, її погасили насиченим розчином NaHCO₃ (10 мл) та водою (10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (5×10 мл), і потім CH₂Cl₂ (3×12 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (25 мл), висушили (Na₂SO₄), відфільтрували та видалили під вакуумом. Одержаний таким чином сировий залишок очистили хроматографією на колонках із силікагелем (2% MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (335 мг; 69%), у вигляді жовтого осаду.

Стадія 2: 3-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотинова кислота

До перемішаної суспензії 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотинової кислоти метилового ефіру (330 мг, 0,84 ммоль) в MeOH (5 мл) додали розчин NaOH (84,5 мг, 2,1 ммоль) у воді (2 мл) при 0-5 °С. Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 год. Розчинник видалили під вакуумом, залишок розчинили у воді (7 мл) та промили EtOAc (2×10 мл). Потім водний шар підкислили 1 н. HCl (pH ~ 2), та сконцентрували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (що містить NaCl), у вигляді жовтуватого в'язкого осаду, який безпосередньо використовували як такий на наступній стадії без додаткової очистки.

MS: M = 377,4 (M+H)⁺

Стадія 3: Загальна методика кінцевого амідного сполучення

До перемішаного розчину 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотинової кислоти (1,0 ммоль) в ДМФ (5 мл) додали N-метилморфолін (2,5 ммоль) і потім HBTU (2,0 ммоль) при 25 °С. Перемішування продовжили протягом 10 хвилин. Додали амін (2,0 ммоль) і реакційну суміш залишили перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі, потім сконцентрували. Залишок помістили в EtOAc (10 мл), послідовно промили водним розчином NaHCO₃ (2×10 мл), водою і потім сольовим розчином, висушили (Na₂SO₄), відфільтрували та сконцентрували. Сировий продукт очистили препаративною ВЕРХ (колонка: Zorbax SB C18 (250×21,2 мм, 7 мкм); елюючи градієнтом 0,05% водний розчин TFA/ацетонітрил).

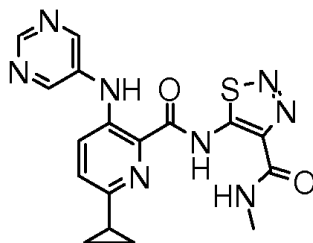
MS: M = 391,2 (M+H)⁺

6-Циклопропіл-N-[4-(3-диметиламінопіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоксимідна кислота

Відповідно до загальної методики, описаної вище (стадія 3), взаємодія 3-диметиламінопіролідину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиновою кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (13%), у вигляді в'язкого жовтого осаду

MS: M = 473,4 (M+H)⁺

Приклад 54: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоіл[1,2,3]тіадіазол-5-іл)амід



Стадія 1: 5-трет-Бутоксикарбоніламіно[1,2,3]тіадіазол-4-карбонової кислоти етиловий ефір

До розчину 5-аміно[1,2,3]тіадіазол-4-карбонової кислоти етилового ефіру (0,5 г, 2,9 ммоль) в дихлорметані (5 мл) послідовно додали розчин ди-трет-бутилдикарбонату (0,772 г, 3,5 ммоль) в дихлорметані (5 мл) та 4-диметиламінопіридин (35 мг, 0,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розділили між гідросульфатом калію (15 мл, 10% водний розчин) та дихлорметаном (40 мл) і екстрагували. Органічну фазу промили водою та бікарбонатом натрію, і водні фази зворотно екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили, відфільтрували та випарили розчинник, одержавши 0,87 г (>100 %) світло-коричневого в'язкого залишку, який повільно кристалізувався, і який використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

MS: M = 274,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 5-трет-Бутоксикарбоніламіно[1,2,3]тіадіазол-4-карбонова кислота

Розчин 5-трет-бутоксикарбоніламіно[1,2,3]тіадіазол-4-карбонової кислоти етилового ефіру (0,87 г, 2,9 ммоль) в суміші ТГФ/етанол (18 мл; 3:1) охолодили до 0 °С та обробили гідроксидом літію (8,6 мл; 1н. водний розчин). Через 15 хв видалили охолоджувальну ванну і реакційну суміш перемішували протягом 4 год. при кімнатній температурі. Розчинник випарили, і залишок розділили між діетиловим ефіром (30 мл) та водою (5 мл) і екстрагували. Водну фазу екстрагували діетиловим ефіром і ефірну фазу промили водою. Об'єднані водні фази підкислили HCl (9 мл, 1н. водний розчин) та екстрагували дихлорметаном (2×40 мл). Об'єднані органічні шари промили водою, висушили та розчинник випарили, одержавши продукт у вигляді безбарвного осаду (0,66 г, 94 %), який використовували без додаткової очистки.

MS: M = 244,1 (M-H)⁻

Стадія 3: 5-трет-Бутоксикарбоніламіно[1,2,3]тіадіазол-4-карбонової кислоти метиламід

Розчин 5-трет-бутоксикарбоніламіно[1,2,3]тіадіазол-4-карбонової кислоти (0,66 г, 2,7 ммоль) в ДМФ (10 мл) обробили TBTU (1,16 г, 3,5 ммоль), N,N-діізопропілетиламіном (2,29 мл, 13,5 ммоль) та метиламіном (1,75 мл, 2М ТГФ розчин) та перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Реакційну суміш розділили між гідросульфатом калію (30 мл, 10% водний розчин) та етилацетатом (60 мл) і екстрагували. Органічний шар промили водою та сольовим розчином, і водні фази зворотно екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушили та розчинник випарили. Залишок суспендували в дихлорметані, відсмоктали, та випарили фільтрат. Продукт одержали після очистки сирового матеріалу хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді безбарвного осаду (0,23 г, 33 %).

MS: $M = 259,0$ ($M-H$)⁻

Стадія 4: 5- Аміно[1,2,3]тіадіазол-4-карбонової кислоти метиламід

Розчин 5-трет-бутоксикарбоніламіно[1,2,3]тіадіазол-4-карбонової кислоти метиламід (0,23 г, 0,9 ммоль) в діоксані (4 мл) обробили HCl (6 мл, 4М діоксаний розчин) при кімнатній температурі та перемішували протягом 3 днів. Розчинник випарили і залишок суспендували в діетиловому ефірі, перемішали та відсмоктали. Залишок твердого матеріалу розчинили в дихлорметані та екстрагували NaOH (10 мл, 1М водний розчин). Водну фазу екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні шари висушили, розчинник випарили, одержавши продукт у вигляді безбарвного осаду (0,7 г, 48 %) який використовували без додаткової очистки.

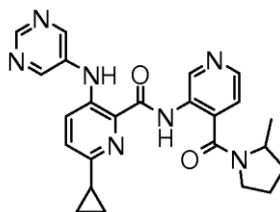
MS: $M = 159,1$ ($M-H$)⁻

Стадія 5: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл[1,2,3]тіадіазол-5-іл)амід

До розчину проміжної сполуки А-2 (40 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) додали ТВТУ (57 мг, 0,17 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,13 мл, 0,78 ммоль) та 5-аміно[1,2,3]тіадіазол-4-карбонової кислоти метиламід (27 мг, 0,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суспензію відсмоктали та зібраний твердий матеріал ретельно промили ТГФ. Кінцевий продукт одержали в результаті сушіння преципітату у вигляді жовтого осаду (23 мг, 37 %).

MS: $M = 396,2$ (M)⁺

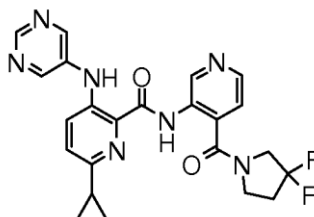
Приклад 55: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(2-метилпіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 2-метилпіролідину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (14%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: $M = 444,4$ ($M+H$)⁺

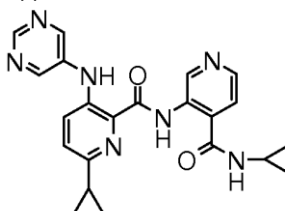
Приклад 56: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(3,3-дифторпіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 3,3-дифторпіролідину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (27%), у вигляді аморфного світло-жовтого осаду.

MS: $M = 466,0$ ($M+H$)⁺

Приклад 57: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-циклопропілкарбамоїлпіридин-3-іл)амід

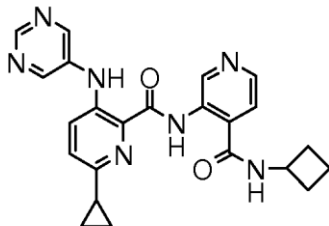


Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія циклопропіламіну з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку

(28%), у вигляді жовтого порошку.

MS: $M = 416,2 (M+H)^+$

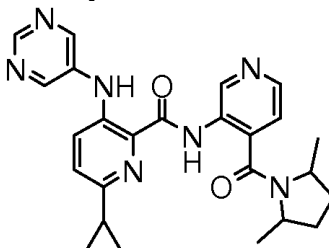
Приклад 58: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-циклобутилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія циклобутиламіну з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (35%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: $M = 430,2 (M+H)^+$

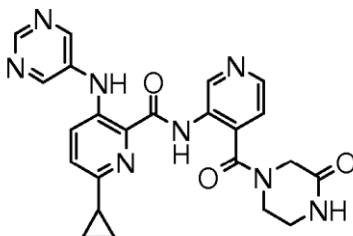
Приклад 59: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(2,5-диметилпіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 2,5-диметилпіролідину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (35%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: $M = 458,0 (M+H)^+$

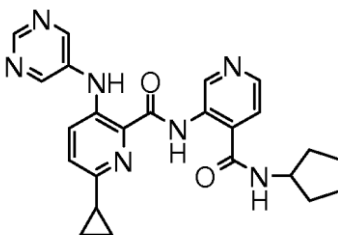
Приклад 60: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(3-оксопіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія піперазин-2-ону з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (14%), у вигляді аморфного світло-жовтого осаду.

MS: $M = 459,4 (M+H)^+$

Приклад 61: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-циклопентилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід

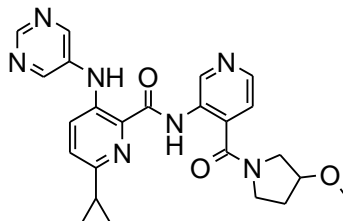


Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія циклопентиламіну з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку

(18%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: $M = 444,4 (M+H)^+$

Приклад 62: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(3-метоксипіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід

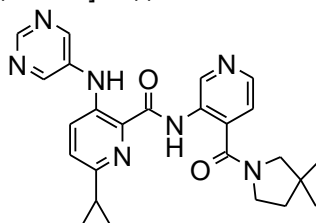


5

Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 3-метоксипіролідину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (18%), у вигляді сіро-білого порошку.

10 MS: $M = 460,4 (M+H)^+$

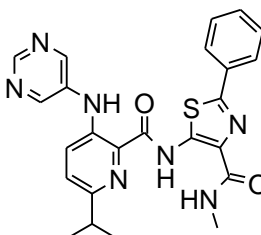
Приклад 63: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(3,3-диметилпіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



15 Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 3,3-диметилпіролідину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (34%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: $M = 458,4 (M+H)^+$

20 Приклад 64: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл-2-фенілтіазол-5-іл)амід



Стадія 1: 5-Аміно-2-фенілтіазол-4-карбонової кислоти етиловий ефір

25 Розчин бензоїламіноціанооцтової кислоти етилового ефіру (400 мг, 1,7 ммоль) в толуолі (4 мл) продули аргонном і додали реагент Лавессона (314 мг, 0,85 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 5 днів. Розчинник випарили, і продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді жовтого осаду (147 мг, 34 %).

MS: $M = 249,1 (M+H)^+$

Стадія 2: 5-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-фенілтіазол-4-карбонової кислоти етиловий ефір

30 До розчину 5-аміно-2-фенілтіазол-4-карбонової кислоти етилового ефіру (147 мг, 0,59 ммоль) в дихлорметані (1,5 мл) послідовно додали розчин ди-трет-бутилдикарбонату (155 мг, 0,71 ммоль) в дихлорметані (1,5 мл) та 4-диметиламінопіридин (7,3 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розділили між гідросульфатом калію (5 мл, 10% водний розчин) та дихлорметаном (10 мл) і екстрагували.
35 Органічну фазу промили водою та бікарбонатом натрію, і водні фази зворотно екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушили, відфільтрували та розчинник випарили.

Продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-жовтого осаду (152 мг, 73 %).

MS: $M = 349,3 (M+H)^+$

Стадія 3: 5-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-фенілтіазол-4-карбонова кислота

Розчин 5-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фенілтіазол-4-карбонової кислоти етилового ефіру (151 мг, 0,43 ммоль) в суміші ТГФ/етанол (3 мл; 2:1) охолодили до 0 °C та обробили гідроксидом літію (1,3 мл; 1н. водний розчин). Через 15 хв. охолоджувальну ванну видалили і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Реакційну суміш підкислили HCl (1,3 мл, 1н. водний розчин) та екстрагували дихлорметаном (2×10 мл). Об'єднані органічні шари висушили та розчинник випарили, одержавши продукт у вигляді сіро-білого осаду (143 мг, 100 %), який використовували без додаткової очистки.

MS: $M = 319,2 (M-H)^-$

Стадія 4: 5-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-фенілтіазол-4-карбонової кислоти метиламід

Розчин 5-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фенілтіазол-4-карбонової кислоти (138 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) обробили HATU (187 мг, 0,49 ммоль), N-метилморфоліном (0,25 мл, 2,24 ммоль) та метиламіном (0,29 мл, 2М ТГФ розчин) та перемішували при 75 °C протягом 6 год. Реакційну суміш розділили між гідросульфатом калію (10% водний розчин) та етилацетатом і екстрагували. Органічний шар промили водою, бікарбонатом натрію та сольовим розчином. Об'єднані органічні фази висушили та розчинник випарили. Продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-жовтого осаду (98 мг, 65 %).

MS: $M = 334,3 (M+H)^+$

Стадія 5: 5-Аміно-2-фенілтіазол-4-карбонової кислоти метиламід

Розчин 5-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фенілтіазол-4-карбонової кислоти метиламід (98 мг, 0,3 ммоль) в діоксані (1,7 мл) обробили HCl (1,7 мл, 4М діоксановий розчин) при кімнатній температурі та перемішували протягом 3 днів. Розчинник випарили, залишок розчинили в етилацетаті та екстрагували бікарбонатом натрію та сольовим розчином. Органічний шар висушили, та розчинник випарили, одержавши продукт у вигляді жовтого осаду (62 г, 90 %), який використовували без додаткової очистки.

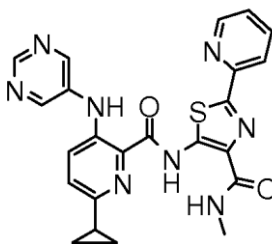
MS: $M = 234,1 (M+H)^+$

Стадія 6: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл-2-фенілтіазол-5-іл)амід

До розчину проміжної сполуки А-2 (17 мг, 0,07 ммоль) та 5-аміно-2-фенілтіазол-4-карбонової кислоти метиламід (20 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) додали HATU (28 мг, 0,07 ммоль) та N-метилморфолін (37 мкл, 0,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 75 °C протягом ночі. Одержану суспензію відсмоктали та зібраний твердий матеріал ретельно промили ТГФ. Кінцевий продукт одержали в результаті сушіння залишку у вигляді жовтого осаду (19 мг, 61 %).

MS: $M = 472,2 (M+H)^+$

Приклад 65: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл-2-піридин-2-ілтіазол-5-іл)амід



Стадія 1: Ціано[(піридин-2-карбоніл)аміно]оцтової кислоти етиловий ефір

Розчин 2-піколінової кислоти (540 мг, 4,4 ммоль) в дихлорметані (5 мл) обробили тіонілхлоридом (0,4 мл, 5,5 ммоль) та краплиною ДМФ при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом ночі, після чого додали таку ж кількість тіонілхлориду та продовжили перемішування при 40 °C протягом додаткових 2 год. Усі леткі компоненти видалили та хлорангідрид суспендували в дихлорметані (5 мл), додали попередньо охолоджений (0 °C) розчин аміноціанооцтової кислоти етилового ефіру (470 мг, 3,7 ммоль) та триетиламіну (2,5 мл, 18,3 ммоль) в дихлорметані (5 мл). Одержану реакційну суміш повільно нагріли до 40 °C та перемішували при цій температурі протягом 4 год. Реакційну суміш розділили між гідросульфатом калію (10% водний розчин) та дихлорметаном і екстрагували. Органічну фазу промили водою та сольовим розчином, висушили і розчинник випарили.

Продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-жовтого в'язкого масла (334 мг, 39 %).

MS: $M = 234,1 (M+H)^+$

Стадія 2: 5-Аміно-2-піридин-2-ілтiazол-4-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку ціано[(піридин-2-карбоніл)аміно]оцтової кислоти етиловий ефір (332 мг, 1,4 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 1, у вигляді сіро-білого осаду (98 мг, 27 %).

MS: $M = 250,1 (M+H)^+$

Стадія 3: 5-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-піридин-2-ілтiazол-4-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-аміно-2-піридин-2-ілтiazол-4-карбонової кислоти етиловий ефір (96 мг, 0,38 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 2, у вигляді сіро-білого осаду (95 мг, 70 %).

MS: $M = 350,3 (M+H)^+$

Стадія 4: 5-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-піридин-2-ілтiazол-4-карбонова кислота

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-трет-бутоксикарбоніламіно-2-піридин-2-ілтiazол-4-карбонової кислоти етиловий ефір (93 мг, 0,27 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 3 у вигляді білого осаду (75 мг, 87 %).

MS: $M = 320,2 (M-H)^-$

Стадія 5: 5-трет-Бутоксикарбоніламіно-2-піридин-2-ілтiazол-4-карбонової кислоти метиламід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-трет-бутоксикарбоніламіно-2-піридин-2-ілтiazол-4-карбоніву кислоту (73 мг, 0,23 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 4, у вигляді світло-жовтого осаду (34 мг, 45 %).

MS: $M = 335,4 (M+H)^+$

Стадія 6: 5-Аміно-2-піридин-2-ілтiazол-4-карбонової кислоти метиламід

Розчин 5-трет-бутоксикарбоніламіно-2-піридин-2-ілтiazол-4-карбонової кислоти метиламід (34 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметані (0,5 мл) обробили трифтороцтовою кислотою (0,5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Після випаровування розчинника, залишок розчинили в етилацетаті та промили NaOH (1н. водний розчин), водою та сольовим розчином. Органічний шар висушили та розчинник випарили. Залишок суспендували в діетиловому ефірі, відсмоктали, та висушили матеріал, що залишився, одержавши продукт у вигляді жовтого осаду (10 мг, 42 %).

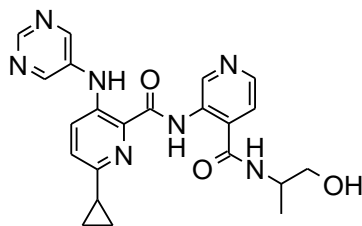
MS: $M = 235,2 (M+H)^+$

Стадія 7: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл-2-піридин-2-ілтiazол-5-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-2 (8 мг, 0,03 ммоль) та 5-аміно-2-піридин-2-ілтiazол-4-карбонової кислоти метиламід (10 мг, 0,04 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (2,5 мг, 16 %).

MS: $M = 473,2 (M+H)^+$

Приклад 66: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(2-

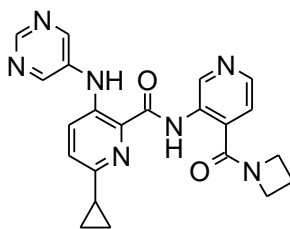


гідрокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]амід

Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 2-амінопропан-1-олу з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізоніотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (32%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: $M = 434,0 (M+H)^+$

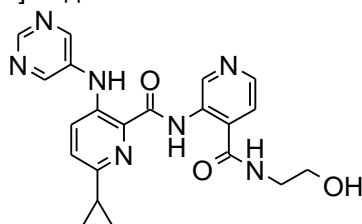
Приклад 67: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(азетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія азетидину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиновою кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (60%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: $M = 416,2 (M+H)^+$

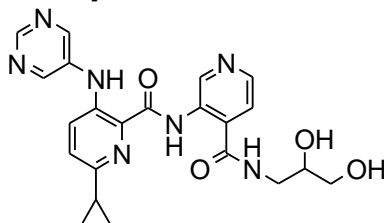
Приклад 68: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідроксіетилкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 2-аміноетанолу з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиновою кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (36%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: $M = 420,2 (M+H)^+$

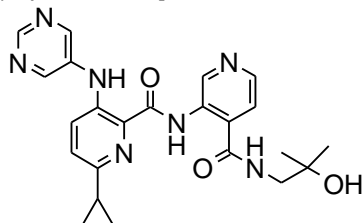
Приклад 69: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(2,3-дигідроксипропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 3-амінопропан-1,2-діолу з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиновою кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (33%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: $M = 450,2 (M+H)^+$

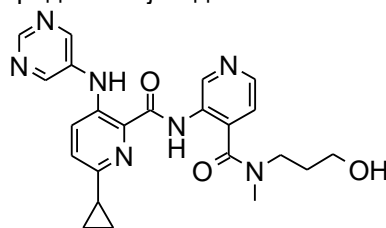
Приклад 70: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 1-аміно-2-метилпропан-2-олу з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиновою кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (28%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: $M = 448,0 (M+H)^+$

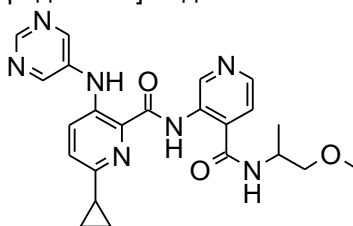
Приклад 71: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти {4-[(3-гідроксипропіл)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 3-метиламінопропан-1-олу з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (34%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 448,0 (M+H)⁺

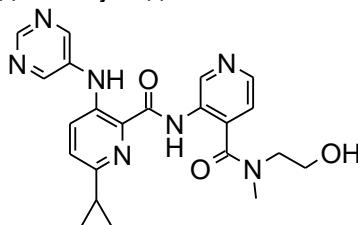
Приклад 72: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(2-метокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія (2-метокси-1-метилетил)метиламіну з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (32%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 448,2 (M+H)⁺

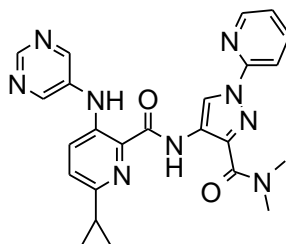
Приклад 73: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти {4-[(2-гідроксіетил)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 2-метиламіноетанолу з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (32%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

MS: M = 434,0 (M+H)⁺

Приклад 74: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-диметилкарбамоїл-1-піридин-2-іл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 4-Нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

Розчин 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти (1,0 г, 6,4 ммоль) в дихлорметані (20 мл) обробили тіонілхлоридом (1,4 мл, 19 ммоль) та краплиною ДМФ при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом ночі, після чого додали додаткову кількість тіонілхлориду (0,46 мл, 6,4 ммоль) та продовжили перемішування при 40 °С протягом

5 додаткових 24 год. Усі леткі компоненти видалили і хлорангідрид суспендували в дихлорметані (6 мл) та охолодили до 0 °С. Додали триетиламін (4,44 мл, 31,8 ммоль) та диметиламін (4,14 мл, 2М розчин в ТГФ). Реакційній суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури та продовжили перемішування протягом 3 год. Реакційну суміш розділили між гідросульфатом калію (20 мл, 10% водний розчин) та етилацетатом (40 мл) і екстрагували. Органічну фазу

10 промили водою та сольовим розчином, висушили і розчинник випарили. Сировий продукт тритурували з діетиловим ефіром, відсмоктали та висушили, одержавши світло-коричневий осад (0,35 г, 30 %).

MS: M = 185,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 4-Нітро-1-піридин-2-іл-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

Розчин 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід (250 мг, 1,36 ммоль) в ДМФ (5 мл) продули аргоном. Послідовно додали 2-бромпіридин (0,17 мл, 1,76 ммоль), ацетилацетон заліза (144 мг, 0,4 ммоль), оксид міді(I) (20 мг, 0,14 ммоль) та карбонат цезію (885 мг, 2,7 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом ночі. Після вистигання реакційну суміш розділили між етилацетатом (30 мл) та водою (15 мл) і екстрагували. Органічний шар

20 промили сольовим розчином, висушили та розчинник випарили. Продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-жовтого осаду (102 мг, 29 %).

MS: M = 262,1 (M+H)⁺

Стадія 3: 4-Аміно-1-піридин-2-іл-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід

Розчин 4-нітро-1-піридин-2-іл-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід (50 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (3 мл) продули аргоном та обробили Pd/C 10% (11 мг, 0,01 ммоль). Реакційну посудину помістили у вакуум та продули воднем тричі, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували та розчинник випарили, одержавши осадовий матеріал (44 мг, 99 %), який використовували без додаткової очистки.

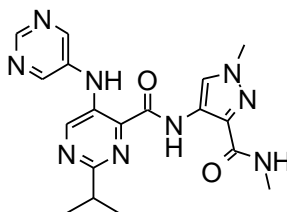
MS: M = 232,1 (M+H)⁺

Стадія 4: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-диметилкарбамоїл-1-піридин-2-іл-1H-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-2 (29 мг, 0,11 ммоль) та 4-аміно-1-піридин-2-іл-1H-піразол-3-карбонової кислоти диметиламід (43 мг, 0,18 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 54, стадія 5, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді світло-жовтого осаду (9,4 мг, 17 %).

MS: M = 470,4 (M+H)⁺

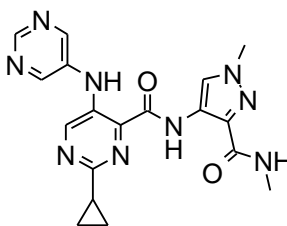
Приклад 75: 2-Ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 14, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією А-4 та 4-аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід у вигляді жовтого осаду (69%).

MS: M = 396,1 (M+H)⁺

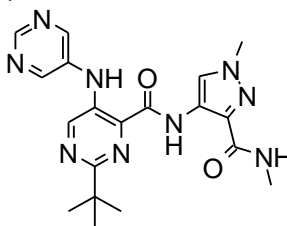
Приклад 76: 2-Циклопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 14, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією А-5 та 4-аміно-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід у вигляді жовтого осаду (78%).

5 MS: $M = 394,1 (M+H)^+$

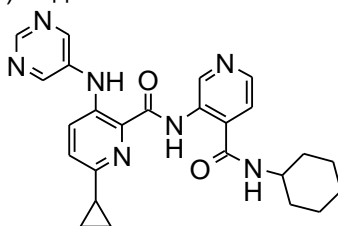
Приклад 77: 2-трет-Бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 14, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією А-6 та 4-аміно-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід у вигляді жовтого осаду (80%).

10 MS: $M = 410,3 (M+H)^+$

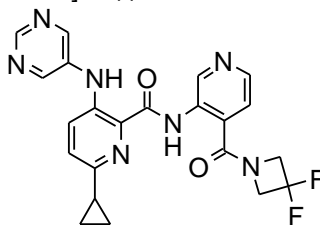
Приклад 78: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-циклогексилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія циклогексиламіну з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізоніотиновою кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (26%), у вигляді аморфного жовтого осаду.

20 MS: $M = 458,2 (M+H)^+$

Приклад 79: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід

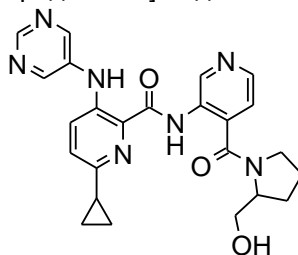


Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 3,3-дифторазетидину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізоніотиновою кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді жовтого порошку (26%).

25 MS: $M = 452,0 (M+H)^+$

Приклад 80: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(2-

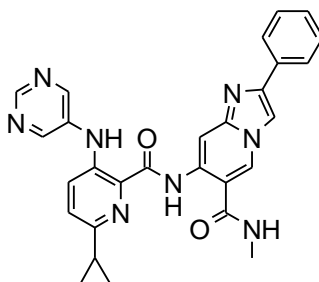
гідроксиметилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 2-гідроксиметилпіролідину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді сіро-білого осаду (29%).

MS: M = 460,4 (M+H)⁺

Приклад 81: 7-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти метиламід



Стадія 1: 7-Аміно-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу гідрохлорид

До перемішуваної суспензії 3-ціано-4,6-діамінопіридину (2,02 г, 15 ммоль) при кімнатній температурі в етанолі (50 мл) в атмосфері аргону додали NaHCO₃ (2,53 г, 30 ммоль) та 2-бромацетофенон (6,0 г, 30 ммоль). Суміш нагріли до температури кипіння зі зворотним холодильником та продовжили перемішування протягом ночі. Темно-коричневу суспензію охолодили до кімнатної температури та сконцентрували. Залишок у вигляді темно-коричневого в'язкого осаду помістили в 3н. HCl (50 мл) та EtOAc (50 мл). Двофазову суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Преципітат зібрали фільтрацією та промили EtOAc. Тритуровання осаду в 50 мл CH₂Cl₂/MeOH 9:1 та фільтрація привели до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (2,63 г, 64%), у вигляді сіро-білого осаду.

MS: M = 235,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 7-Аміно-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти етиловий ефір

До перемішуваної суспензії 7-аміно-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбонітрилу гідрохлориду (1,0 г, 3,7 ммоль) при кімнатній температурі в EtOH (20 мл) в атмосфері аргону додали H₂SO₄ (1,5 мл, 27,7 ммоль) однією порцією. Суміш нагріли до температури кипіння зі зворотним холодильником та продовжили перемішування протягом 2 днів. Суміш охолодили до кімнатної температури та розбавили 10 мл H₂O. Осад зібрали фільтрацією, промили H₂O та висушили. Потім його суспендували в CH₂Cl₂/MeOH 9:1 та обробили триетиламіном з одержанням жовтого розчину. Розчинену речовину адсорбували на колонці із силікагелем Isolute® Flash-NH₂ (Separtis) та очистили хроматографією на аналогічному силікагелі як нерухомій фазі з використанням градієнта CH₂Cl₂/MeOH як елюенту, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді сіро-білого осаду (642 мг, 62%).

MS: M = 282,1 (M+H)⁺

Стадія 3: 7-Аміно-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти метиламід

Відповідно до способу, описаного на стадії 1 прикладу 18, проводили взаємодію 7-аміно-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти етилового ефіру з метиламіну гідрохлоридом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді сіро-білого осаду (60%).

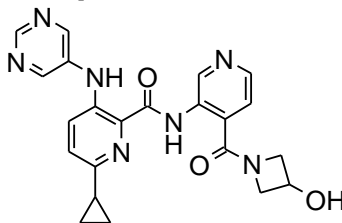
MS: M = 267,1 (M+H)⁺

Стадія 4: 7-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти метиламід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 29, сполучали 7-аміно-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти метиламід та А-2 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (25%).

MS: M = 505,1 (M+H)⁺

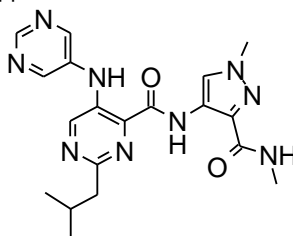
Приклад 82: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(3-гідроксіязетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



5 Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 3-гідроксіязетидину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (8%), у вигляді світло-жовтого порошку.

MS: M = 432,0 (M+H)⁺

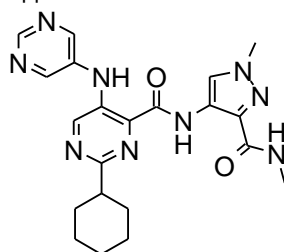
10 Приклад 83: 2-Ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 14, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією A-7 та 4-аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламідом у вигляді жовтого осаду (52%).

15 MS: M = 410,3 (M+H)⁺

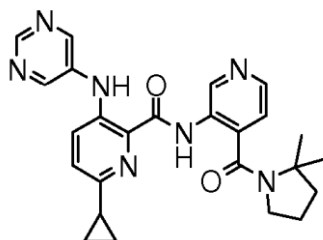
Приклад 84: 2-Циклогексил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



20 Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 14, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією A-8 та 4-аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламідом у вигляді жовтого осаду (58%).

MS: M = 436,3 (M+H)⁺

Приклад 85: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(2,2-диметилпіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід

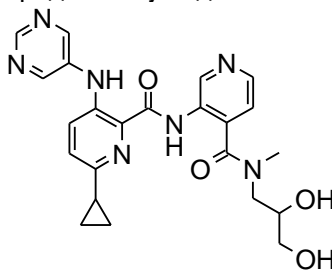


25 Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 2,2-диметилпіролідину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку

(23%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: $M = 458,2 (M+H)^+$

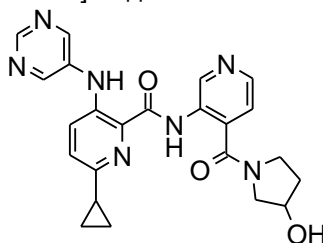
Приклад 86: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти {4-[(2,3-дигідроксипропіл)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}амід



- 5 Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 3-метиламінопропан-1,2-діолу з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (19%), у вигляді в'язкого жовтого осаду.

MS: $M = 464,2 (M+H)^+$

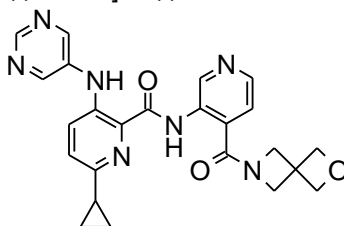
- 10 Приклад 87: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(3-гідроксипіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



- 15 Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 3-гідроксипіролідину з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (30%), у вигляді світло-жовтого осаду.

MS: $M = 446,0 (M+H)^+$

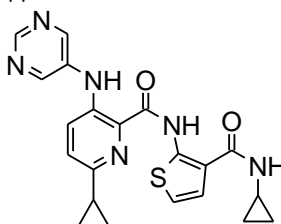
Приклад 88: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-3-іл]амід



- 20 Відповідно до загальної методики, описаної на стадії 3 прикладу 53, взаємодія 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептану з 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]ізонікотиною кислотою привела до одержання сполуки, зазначеної в заголовку (9%), у вигляді аморфного сіро-білого осаду.

MS: $M = 458,2 (M+H)^+$

- 25 Приклад 89: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-циклопропілкарбамоїлтіофен-2-іл)амід

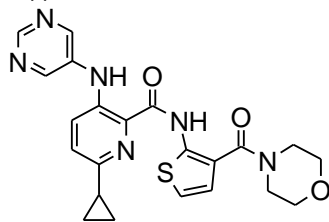


Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-2 (40 мг, 0,16

ммоль) та 2-аміно-N-циклопропілтіофен-3-карбоксамід (40 мг, 0,22 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (35 мг, 53 %).

MS: M = 421,2 (M+H)⁺

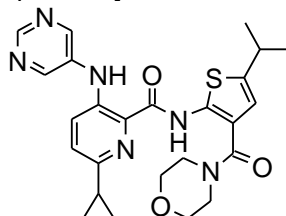
Приклад 90: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-2 (40 мг, 0,16 ммоль) та 2-(морфолін-4-ілкарбоніл)тіофен-2-іламін (46 мг, 0,22 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді світло-жовтого осаду (27 мг, 38 %).

MS: M = 451,2 (M+H)⁺

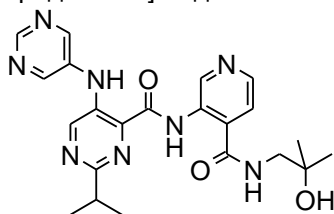
Приклад 91: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-ізопропіл-3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-2 (40 мг, 0,16 ммоль) та (2-аміно-5-ізопропілтіофен-3-іл)морфолінометанон (56 мг, 0,22 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6 у вигляді жовтого осаду (49 мг, 64 %).

MS: M = 493,3 (M+H)⁺

Приклад 92: 2-Ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Стадія 1: N-(2-Гідрокси-2-метилпропіл)-3-нітроізонікотинамід

Суміш 3-нітроізонікотинової кислоти (1,75 г, 10,1 ммоль), 1-аміно-2-метилпропан-2-олу (968 мкл, 10,1 ммоль), 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафторборату (4,86 г, 15,1 ммоль) та триетиламіну (4,9 мл, 35,3 ммоль) в тетрагідрофурани (60 мл) перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавили етилацетатом, промили водою, сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію та сконцентрували. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта CH₂Cl₂/MeOH як елюенту, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді сіро-білого осаду (255 мг, 11%).

MS: M = 240,0 (M+H)⁺

Стадія 2: 3-Аміно-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ізонікотинамід

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 2, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді сіро-білого осаду (96%).

MS: M = 210,2 (M+H)⁺

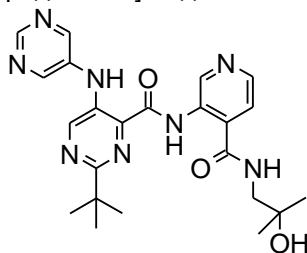
Стадія 3: 2-Ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 29, проводили взаємодію 3-аміно-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ізонікотинамід з А-15 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у

вигляді жовтого осаду (7%).

MS: $M = 451,2 (M+H)^+$

Приклад 93: 2-трет-Бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід

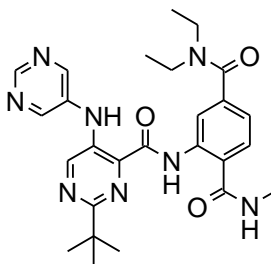


5

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 29, 3-аміно-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ізонікотинамід (стадія 2, Приклад 92) взаємодіяв з А-9 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (11%).

MS: $M = 465,2 (M+H)^+$

10 Приклад 94: 2-{[2-трет-Бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбоніл]аміно}-N4,N4-діетил-N1-метилтерефталамід



Стадія 1: 2-Аміно-N4,N4-діетил-N1-метилтерефталамід

15 Суміш метил-2-аміно-4-(діетилкарбамоїл)бензоату (490 мг, 1,96 ммоль) та розчину метиламіну (33% в етанолі; 25 мл, 200 ммоль) перемішували в автоклаві протягом 24 год. при 90 °С. Реакційну суміш сконцентрували. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc як елюенту, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого осаду (341 мг, 70%).

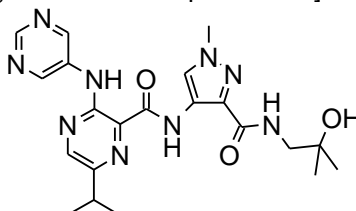
MS: $M = 250,2 (M+H)^+$

20 Стадія 2: 2-(2-трет-Бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбоксамідо)-N4,N4-діетил-N1-метилтерефталамід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 29, проводили взаємодію А-9 з 2-аміно-N4,N4-діетил-N1-метилтерефталамідом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (30%).

25 MS: $M = 505,2 (M+H)^+$

Приклад 95: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: N-(2-Гідрокси-2-метилпропіл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбоксамід

30 До суспензії 1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти (0,9 г, 5,26 ммоль) та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу (469 мг, 5,26 ммоль) в ТГФ (20 мл), охолодженої до 0-5 °С, додали N,N-діізопропіламін (3,67 мл, 21,0 ммоль) та циклічний ангідрид 1-пропанфосфонові кислоти (8,37 мл, 13,1 ммоль, 50% розчин в етилацетаті). Суміш перемішували при 70 °С протягом 16 годин, охолодили до кімнатної температури, влили в етилацетат (50 мл) та екстрагували HCl (1M, 20
35 мл). Органічну фазу промили водою та сольовим розчином. Водні шари зворотно екстрагували

окремо етилацетатом та дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили та сконцентрували під вакуумом з одержанням 1,4 г сирового продукту. Сировий матеріал очистили хроматографією на силікагелі з використанням градієнта метанол/етилацетат з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку у вигляді безбарвної піни (391 мг, вихід 31%).

5 MS: $M=243,2 (M+H)^+$

Стадія 2: 4-Аміно-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід

До розчину N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-карбоксаміду (391 мг, 1,61 ммоль) в етанолі додали в атмосфері аргону Pd/C 10% (40 мг, 0,04 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при цій температурі в атмосфері водню протягом 16 годин. Каталізатор відфільтрували та промили етанолом. Фільтрат сконцентрували під вакуумом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді воскоподібного осаду (340 мг, вихід 99%), який використовували без додаткової очистки.

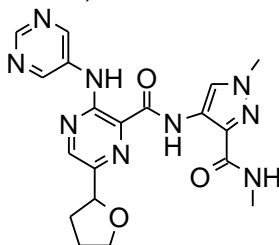
10 MS: $M=213,3 (M+H)^+$

Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (66 мг, 0,26 ммоль) та 4-аміно-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід (58 мг, 0,27 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (82 мг, 70 %).

20 MS: $M = 452,2 (M+H)^+$

Приклад 96: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 3-Аміно-6-фуран-2-ілпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Суміш Pd(OAc)₂ (146 мг, 0,7 ммоль) та 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцену (478 мг, 0,9 ммоль) в ДМФ (65 мл) в атмосфері аргону перемішували при 50° протягом 15 хв. та охолодили до кімнатної температури. Реакційну суміш помістили у вакуум, потім продули аргonom. Додали 3-аміно-6-бромпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (5,0 г, 21,5 ммоль), 2-фуранборонову кислоту (2,65 г, 23,7 ммоль) та триетиламін (4,3 мл). З реакційної суміші знов відкачали повітря, потім продули аргonom. Суміш нагрівали при 90° протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш чорного кольору сконцентрували досуха. Залишок розчинили в дихлорметані (800 мл), промили водою, висушили над MgSO₄, відфільтрували та випарили. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта н-гептан/EtOAc як елюенту, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (2,84 г, 60%).

35 MS: $M = 220,3 (M+H)^+$

Стадія 2: 3-Аміно-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Розчин 3-аміно-6-фуран-2-ілпіразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (1,94 г, 8,9 ммоль) розчинили в ТГФ (80 мл) та гідрогенізували протягом ночі при кімнатній температурі в присутності 10% Pd/C (1,0 г). Каталізатор відфільтрували та промили ТГФ. Фільтрат ще раз гідрогенізували в присутності Pd/C 10% (1,0 г) протягом ночі. Каталізатор відфільтрували та промили ТГФ. Фільтрат сконцентрували. Сировий продукт очистили хроматографією на колонках з використанням градієнта CH₂Cl₂/MeOH як елюенту, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (611 мг, 31%), у вигляді жовтого осаду.

40 MS: $M = 224,1 (M+H)^+$

Стадія 3: 3-Аміно-N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піразин-2-карбоксамід

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 14, 3-аміно-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір взаємодіяв з 4-аміно-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти метиламідом гідрохлоридом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (64%).

50 MS: $M = 346,1 (M+H)^+$

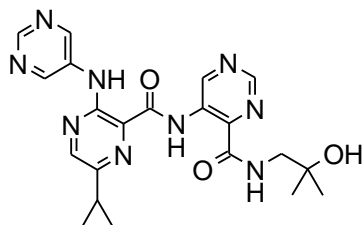
Стадія 4: N-(1-Метил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)-6-

(тетрагідрофуран-2-іл)піразин-2-карбоксамід

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу А-1, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді жовтого осаду (53%).

MS: M = 424,2 (M+H)⁺

5 Приклад 97: 5-{{6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}піримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід



Стадія 1: 5-Амінопіримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід

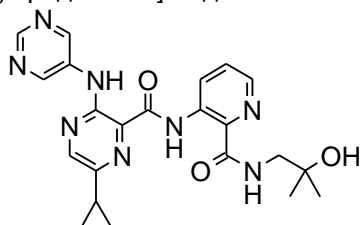
10 До перемішуваної суміші 5-амінопіридин-4-карбонової кислоти (200 мг, 1,44 ммоль) та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу (128 мг, 1,44 ммоль) при кімнатній температурі в ТГФ (5 мл) в атмосфері аргону додали N-етилдіізопропіламін (743 мг, 978 мкл, 5,75 ммоль) та циклічний ангідрид 1-пропанфосфонової кислоти (2,29 г, 2,16 мл, 3,59 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 год., потім сконцентрували. Сировий продукт очистили хроматографією на колонках з EtOAc/MeOH як елюентом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (216 мг, 72%), у вигляді сіро-білого осаду.

15 Стадія 2: 5-{{6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}піримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід

Відповідно до способу, описаного на стадії 6 прикладу 64, сполуку, зазначену в заголовку (9%), одержали з 5-амінопіримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)аміду та А-11 у вигляді сіро-білого осаду.

MS: M = 448,1 (M-H)⁻

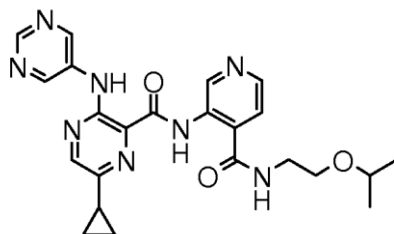
20 Приклад 98: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



25 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1 (24%) та А-11 на 2-ій стадії (69%). Жовтий осад.

MS: M = 449,2 (M+H)⁺

Приклад 99: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-ізопропоксіетилкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



30 Стадія 1: 3-{{6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}ізонікотинової кислоти етиловий ефір

Відповідно до способу, описаного на стадії 6 прикладу 64, сполуку, зазначену в заголовку (72%), одержали з А-11 та 3-аміноізонікотинової кислоти етилового ефіру у вигляді жовтого осаду.

MS: M = 404,1 (M-H)⁻

35 Стадія 2: 3-{{6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}ізонікотинова кислота

До перемішуваної суспензії 3-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}ізонікотинової кислоти етилового ефіру (972 мг, 2,4 ммоль) при кімнатній температурі в етанолі (15 мл) в атмосфері аргону додали 1н. NaOH (3 мл, 3,0 ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після додавання 1н. HCl (3
5 мл) продовжили перемішування протягом 1 год. Осад зібрали фільтрацією, промили H₂O, потім EtOH та висушили.

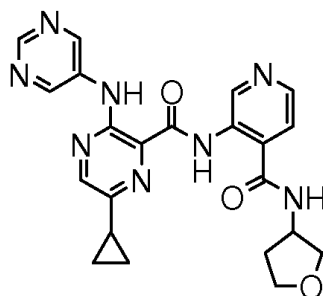
MS: M = 476,0 (M-H)⁻

Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-ізопропоксіетилкарбамоїл)піридин-3-іл]амід

До перемішуваної суміші 2-аміноетилізопропілового ефіру (25 мг, 242 мкмоль) та 3-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}ізонікотинової кислоти (101 мг, 267 мкмоль) при кімнатній температурі в ТГФ (5 мл) в атмосфері аргону додали 4-метилморфолін (123 мг, 134 мкл, 1,21 ммоль) та HATU (184 мг, 485 мкмоль). Суміш нагріли до температури кипіння зі зворотним холодильником та продовжили перемішування протягом 1 дня. Реакційну суміш сконцентрували. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта EtOAc/MeOH як елюенту. Після тритурування з MeOH, сполука, зазначена в заголовку (90 мг, 80%), була одержана у вигляді жовтого осаду.

MS: M = 463,2 (M+H)⁺

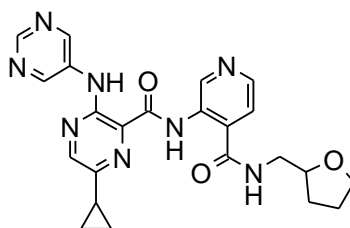
Приклад 100: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(тетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 3 прикладу 99, 3-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}ізонікотинова кислота (Приклад 99, стадія 2) взаємодіяла з 3-амінотетрагідрофураном, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого
25 осаду (96%).

MS: M = 445,4 (M-H)⁻

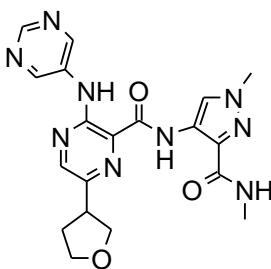
Приклад 101: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {4-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]піридин-3-іл}амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 3 прикладу 99, 3-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}ізонікотинова кислота (Приклад 99, стадія 2) взаємодіяла з (тетрагідрофуран-2-іл)метанаміном, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (77%).

MS: M = 461,3 (M+H)⁺

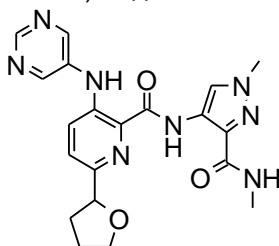
Приклад 102: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 96, з використанням 3-фуранборонової кислоти на першій стадії, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді жовтого осаду.

MS: $M = 424,2 (M+H)^+$

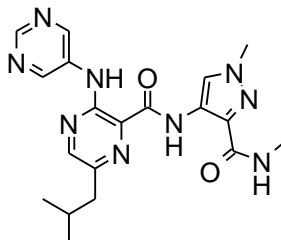
- 5 Приклад 103: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 96, з використанням етил-3-аміно-6-бромпіколіна та фуран-2-ілборонової кислоти на першій стадії, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді жовтого осаду.

MS: $M = 423,2 (M+H)^+$

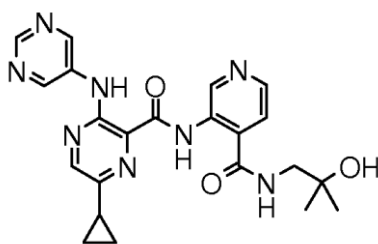
Приклад 104: 6-Ізобутил-N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід



15 До суспензії проміжної сполуки A-12, (30 мг, 0,1 ммоль) в діоксані (1 мл) додали 4-аміно-N,1-диметил-1H-піразол-3-карбоксамід гідрохлорид (40 мг, 0,21 ммоль) та триметилалюміній (0,1 мл, 2M розчин в толуолі) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Після вистигання до кімнатної температури, реакційну суміш влили в етилацетат (50 мл) та екстрагували водою та сольовим розчином. Водні шари зворотно екстрагували етилацетатом. Органічні шари висушили та сконцентрували під вакуумом. Сировий матеріал суспендували в дихлорметані та відфільтрували. Осад промили дихлорметаном та висушили, одержавши продукт (17 мг, 40 %) у вигляді жовтого осаду.

MS: $M = 410,3 (M+H)^+$

25 Приклад 105: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід

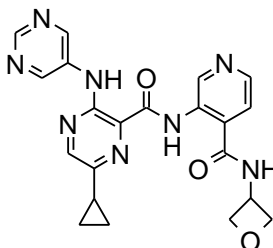


Відповідно до способу, описаного на стадії 3 прикладу 99, 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-

іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}ізонікотинова кислота (Приклад 99, стадія 2) взаємодіяла з 1-аміно-2-метилпропан-2-олом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (74%).

MS: M = 447,2 (M-H)⁻

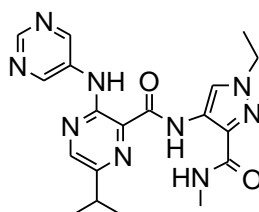
5 Приклад 106: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(оксетан-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



10 Відповідно до способу, описаного на стадії 3 прикладу 99, 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}ізонікотинова кислота (Приклад 99, стадія 2) взаємодіяла з оксетан-3-амінгідрохлоридом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (58%).

MS: M = 431,1 (M-H)⁻

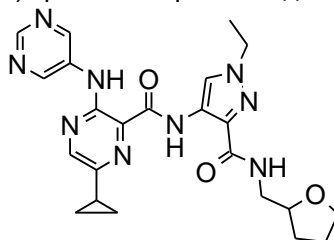
15 Приклад 107: 6-Циклопропіл-N-(1-етил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (40 мг, 0,15 ммоль) та 4-аміно-1-етил-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід (34 мг, 0,2 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (27 мг, 43 %).

MS: M = 408,3 (M+H)⁺

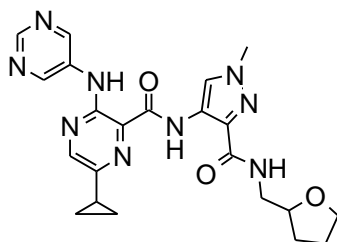
20 Приклад 108: 6-Циклопропіл-N-(1-етил-3-((тетрагідрофуран-2-іл)метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід



25 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (40 мг, 0,15 ммоль) та 4-аміно-1-етил-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-1H-піразол-3-карбоксаміду гідрохлорид (55 мг, 0,2 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (27 мг, 36 %).

MS: M = 478,2 (M+H)⁺

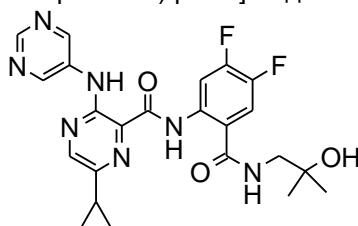
Приклад 109: 6-Циклопропіл-N-(1-метил-3-((тетрагідрофуран-2-іл)метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (40 мг, 0,15 ммоль) та 4-аміно-1-метил-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-карбоксаміду гідрохлорид (53 мг, 0,2 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (30 мг, 42 %).

MS: M = 464,3 (M+H)⁺

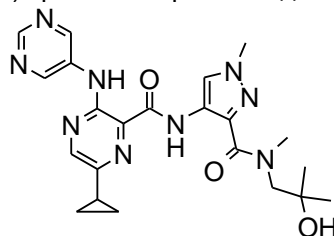
Приклад 110: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4,5-дифтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-аміно-4,5-дифторбензойної кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1 (69%) та А-11 на 2-ій стадії (58%). Жовтий осад.

MS: M = 482,3 (M-H)⁻

Приклад 111: 6-Циклопропіл-N-(3-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(метил)карбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід



Стадія 1: N-(2-Гідрокси-2-метилпропіл)-N,1-диметил-4-нітро-1Н-піразол-3-карбоксамід

До суспензії 1-метил-4-нітро-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (639 мг, 3,7 ммоль) та 2-метил-1-(метиламіно)пропан-2-олу (500 мг, 4,85 ммоль) в ТГФ (15 мл) додали НАТУ (1,57 г, 4,12 ммоль) та N-метилморфолін (2,13 мл, 19,4 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагріли до 70 °С та перемішували протягом 16 год. Після вистигання до кімнатної температури, реакційну суміш влили в 20 мл HCl (2н. водний розчин) та екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Органічні шари промили водою, сольовим розчином та розчинник випарили. Водний шар зворотно екстрагували дихлорметаном, висушили та сконцентрували під вакуумом. Обидва залишки об'єднали з одержанням 2,75 г напівтвердого жовтого матеріалу. Сировий матеріал очистили хроматографією на силікагелі з використанням градієнта метанол/етилацетат, одержавши продукт (1,2 г, 90 %) у вигляді безбарвного масла.

MS: M = 257,3 (M+H)⁺

Стадія 2: 4-Аміно-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-N,1-диметил-1Н-піразол-3-карбоксамід

Розчин N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-N,1-диметил-4-нітро-1Н-піразол-3-карбоксаміду (1,2 г, 4,7 ммоль) в етанолі (30 мл) продули аргонем та обробили паладієм на вугіллі 10% (120 мг, 1,13 ммоль). Реакційну суміш помістили у вакуум та продули воднем і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш відфільтрували, промили етанолом та сконцентрували під вакуумом, одержавши продукт у вигляді темно-червоного масла (1,0 г, 80 %), яке використовували без додаткової очистки.

MS: M = 227,3 (M+H)⁺

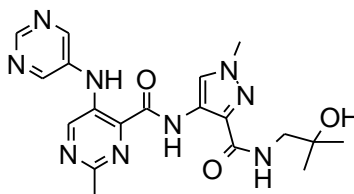
Стадія 3: 6-Циклопропіл-N-(3-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(метил)карбамоїл)-1-метил-1Н-

піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (40 мг, 0,15 ммоль) та 4-аміно-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-N,1-диметил-1H-піразол-3-карбоксамід (54 мг, 0,20 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (25 мг, 34 %).

MS: M = 466,3 (M+H)⁺

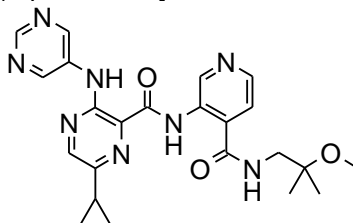
Приклад 112: N-(3-(2-Гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбоксамід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-13 (30 мг, 0,13 ммоль) та 4-аміно-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід (36 мг, 0,17 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (39 мг, 71 %).

MS: M = 426,2 (M+H)⁺

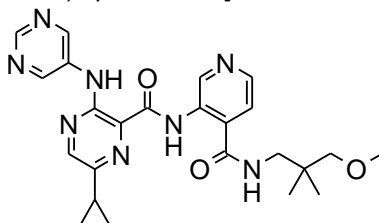
Приклад 113: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-метокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 3 прикладу 99, 3-{{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}ізонікотинова кислота (Приклад 99, стадія 2) взаємодіяла з 2-метокси-2-метилпропан-1-аміном з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (71%).

MS: M = 461,2 (M-H)⁻

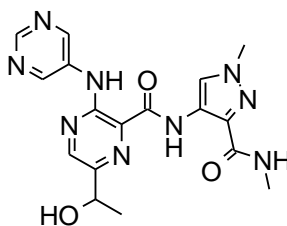
Приклад 114: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(3-метокси-2,2-диметилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 3 прикладу 99, 3-{{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}ізонікотинова кислота (Приклад 99, стадія 2) взаємодіяла з 3-метокси-2,2-диметилпропан-1-аміну гідрохлоридом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (54%).

MS: M = 475,1 (M-H)⁻

Приклад 115: 6-(1-Гідроксietил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 6-Ацетил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

Відповідно до способу, описаного на стадії 6 прикладу 64, сполука А-14 взаємодіяла з 4-аміно-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламідом гідрохлоридом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого осаду (10%).

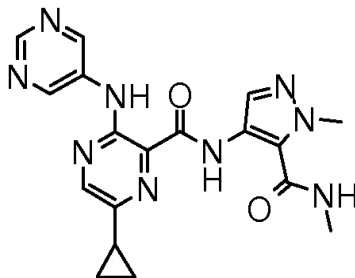
MS: M = 393,9 (M-H)⁻

Стадія 2: 6-(1-Гідроксіетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

До перемішуваної охолодженої (0 °C) суспензії 6-ацетил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду (12 мг, 30,4 мкмоль) в етанолі (2 мл) в атмосфері аргону додали борогідрид натрію (1,15 мг, 30,4 мкмоль) однією порцією. Продовжили перемішування протягом 1 год. при кімнатній температурі. Знов додали борогідрид натрію (3 екв.) однією порцією. Суміш нагріли до температури кипіння зі зворотним холодильником та продовжили перемішування протягом 30 хв. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та сконцентрували. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта CH₂Cl₂/MeOH як елюенту. Сполуку, зазначену в заголовку (4 мг, 33%) одержали у вигляді жовтого осаду.

MS: M = 395,9 (M-H)⁻

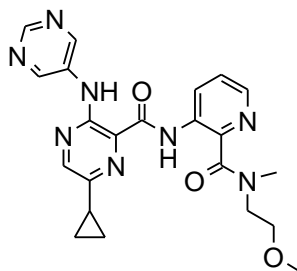
Приклад 116: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 6 прикладу 64, сполука А-11 взаємодіяла з 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламідом (одержаним з аміду 2-метил-4-нітро-2Н-піразол-5-карбонової кислоти за аналогією зі стадією 2 прикладу 2) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (63%), у вигляді жовтого осаду.

MS: M = 392,1 (M-H)⁻

Приклад 117: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[(2-метоксіетил)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}амід



Стадія 1: 3-Аміно-N-(2-метоксіетил)-N-метилпіколінамід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 29, 3-амінопіколінова кислота взаємодіяла з 2-метокси-N-метилетанаміном з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (85%), у вигляді безбарвного в'язкого масла.

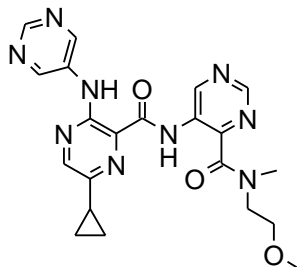
MS: M = 210,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-Циклопропіл-N-(2-((2-метоксіетил)(метил)карбамоїл)піридин-3-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 29, 3-аміно-N-(2-метоксіетил)-N-метилпіколінамід взаємодіяв з А-11 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (76%), у вигляді жовтого осаду.

MS: M = 449,2 (M+H)⁺

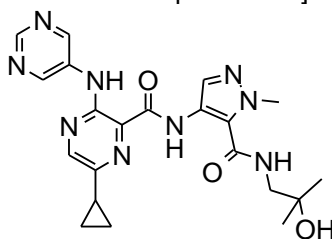
Приклад 118: 5-{{6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}піримідин-4-карбонової кислоти (2-метоксіетил)метиламід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 117, сполуку, зазначену в заголовку, одержали з використанням 5-амінопіридин-4-карбонової кислоти на стадії 1. Жовтий осад.

MS: M = 450,1 (M+H)⁺

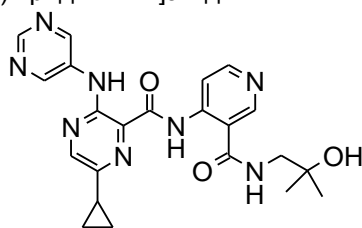
Приклад 119: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 1 прикладу 111, взаємодія 2-метил-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1 та сполучення з А-11 на 3-ій стадії дало сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді світло-жовтого осаду.

MS: M = 450,1 (M-H)⁻

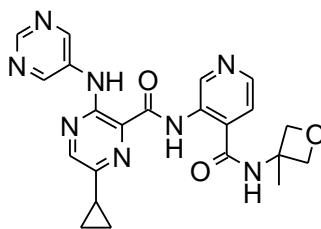
Приклад 120: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, в результаті взаємодії 4-амінонікотинової кислоти метилового ефіру з А-11 на стадії 1 та використання 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 3, була одержана сполука, зазначена в заголовку, у вигляді жовтого осаду.

MS: M = 447,2 (M-H)⁻

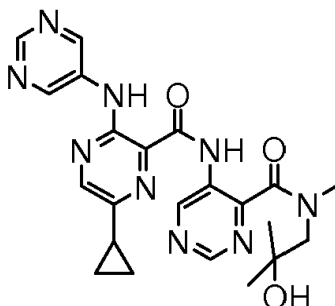
Приклад 121: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(3-метилоксетан-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 3 прикладу 99, 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]ізонікотинава кислота (Приклад 99, стадія 2) взаємодіяла з 3-метилоксетан-3-аміном, даючи сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді жовтого осаду (44%).

5 MS: $M = 445,2 (M-H)^+$

Приклад 122: 5-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]піримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)метиламід

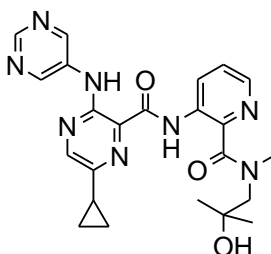


10 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 117, сполуку, зазначену в заголовку, одержали з використанням 5-амінопіридин-4-карбонової кислоти та 2-метил-1-(метиламіно)пропан-2-олу на стадії 1.

MS: $M = 464,2 (M+H)^+$

Приклад 123: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}амід

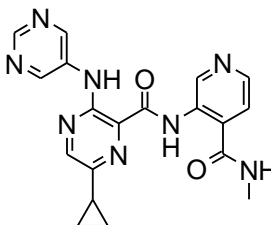
15



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 117, Сполуку, зазначену в заголовку, одержали з використанням 3-амінопіколінової кислоти та 2-метил-1-(метиламіно)пропан-2-олу на стадії 1.

MS: $M = 463,2 (M+H)^+$

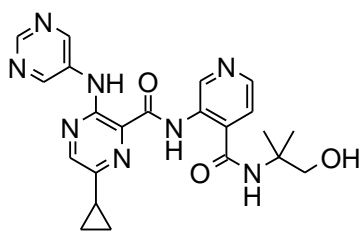
20 Приклад 124: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 6 прикладу 64, сполука А-11 взаємодіяла з 3-аміно-N-метилізонікотинамідом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (73%), у вигляді жовтого осаду.

25 MS: $M = 391,1 (M+H)^+$

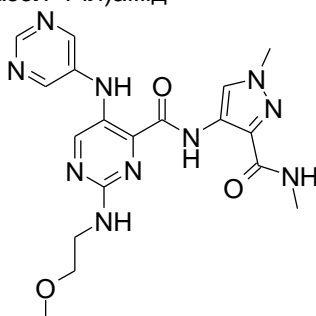
Приклад 125: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-1,1-диметилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 3 прикладу 99, 3-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]ізонікотинова кислота (Приклад 99, стадія 2) взаємодіяла з 2-аміно-2-метилпропан-1-олом, даючи сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді жовтого осаду (33%).

MS: M = 447,2 (M-H)⁻

Приклад 126: 2-(2-Метоксietiламіно)-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоіл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 5-Бром-2-метансульфонілпіримідин-4-карбонової кислоти етиловий ефір

Розчин 5-бром-2-метилтіопіримідин-4-карбонової кислоти етилового ефіру (100 мг, 0,36 ммоль; одержали з 5-бром-2-метилтіопіримідин-4-карбонової кислоти відповідно до Coll. Czech. Chem. Commun. 1980, 45(2), 539) в дихлорметані (5 мл) перемішували при 0 °C в атмосфері аргону та повільно додали розчин 3-хлорпербензойної кислоти (178 мг, 0,72 ммоль) в дихлорметані (5 мл). Після продовження перемішування протягом 30 хв та нагрівання до кімнатної температури, продовжили перемішування протягом додаткових 6 год. Реакційну суміш розділили між дихлорметаном та бікарбонатом натрію (насиченим водним розчином) і екстрагували. Органічну фазу промили водою, висушили та розчинник випарили. Продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді безбарвного воскоподібного осаду (86 мг, 77 %).

MS: M = 309,0 (M+H)⁺

Стадія 2: 5-Бром-2-(2-метоксietiламіно)піримідин-4-карбонової кислоти етиловий ефір

Розчин 5-бром-2-метансульфонілпіримідин-4-карбонової кислоти етилового ефіру (86 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметані (2 мл) обробили 2-метоксietiламіном (124 мкл, 1,44 ммоль) в атмосфері аргону та нагрівали при 45 °C протягом 2 год. Усі леткі компоненти видалили та продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді безбарвного масла (72 мг, 82 %).

MS: M = 304,2 (M+H)⁺

Стадія 3: 2-(2-Метоксietiламіно)-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти етиловий ефір

Реакційну пробірку для мікрохвильової печі заповнили суспензією 5-бром-2-(2-метоксietiламіно)піримідин-4-карбонової кислоти етилового ефіру (30 мг, 0,1 ммоль), 5-амінопіридину (14 мг, 0,15 ммоль) та карбонату цезію (45 мг, 0,14 ммоль) в діоксані (0,6 мл) та продули аргonom. 4,5-Біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Ксантфос; 19 мг, 32 мкмоль) та хлороформний аддукт трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (10 мг, 10 мкмоль) додали послідовно і реакційну пробірку закрили та перемішували протягом ночі при 130 °C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш відфільтрували. Фільтрат сконцентрували під вакуумом та продукт одержали після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрil/вода, у вигляді жовтого осаду (11 мг, 35 %).

MS: M = 319,2 (M+H)⁺

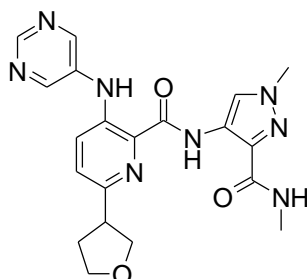
Стадія 4: 2-(2-Метоксietiламіно)-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоіл-1H-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 2-(2-метоксietiламіно)-5-(піримідин-

5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти етиловий ефір (11 мг, 35 мкмоль) та 4-аміно-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламіду гідрохлорид (20 мг, 105 мкмоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 104 після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (0,5 мг, 3 %).

MS: $M = 427,2 (M+H)^+$

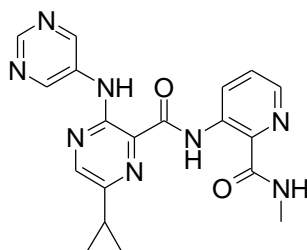
Приклад 127: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 96, з використанням етил-3-аміно-6-бромпіколілату та 3-фуранборонової кислоти на першій стадії, сполука, зазначена в заголовку, була одержана у вигляді жовтого осаду.

MS: $M = 423,1 (M+H)^+$

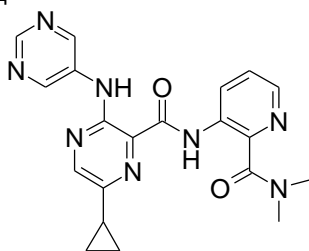
Приклад 128: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, при проведенні взаємодії етил-3-амінопіколілату з А-11 на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на стадії 3, була одержана сполука, зазначена в заголовку, у вигляді жовтого осаду.

MS: $M = 391,1 (M+H)^+$

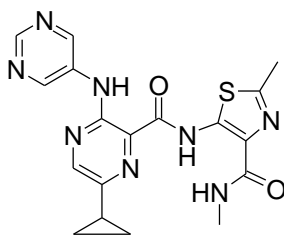
Приклад 129: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, при проведенні взаємодії етил-3-амінопіколілату з А-11 на стадії 1 та диметиламіну гідрохлориду на стадії 3, була одержана сполука, зазначена в заголовку, у вигляді жовтого осаду.

MS: $M = 405,3 (M+H)^+$

Приклад 130: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-метил-4-метилкарбамоїлтіазол-5-іл)амід



Стадія 1: 5-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метилтіазол-4-карбонової кислоти етиловий ефір

5 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (80 мг, 0,3 ммоль) та 5-аміно-2-метилтіазол-4-карбонової кислоти етиловий ефір (75 мг, 0,4 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді жовтого осаду (60 мг, 45 %).

MS: M = 426,2 (M+H)⁺

10 Стадія 2: 5-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метилтіазол-4-карбонова кислота

Розчин 5-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метилтіазол-4-карбонової кислоти етилового ефіру (70 мг, 0,16 ммоль) в суміші ТГФ/етанол (2,5 мл; 1,5:1) охолодили до 0 °С та обробили гідроксидом літію (0,82 мл; 1н. водний розчин). Через 15 хв. охолоджувальну ванну видалили і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. 15 Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і додали 0,84 мл 1М НСІ. Суспензію відфільтрували, осад промили водою та ТГФ і висушили під вакуумом, одержавши 28 мг (43 %) жовтого осаду.

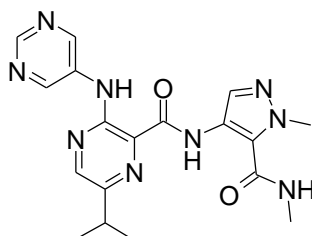
MS: M=396,2(M-H)⁻

20 Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-метил-4-метилкарбамоїлтіазол-5-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метилтіазол-4-карбонову кислоту (28 мг, 0,07 ммоль) та метиламіну гідрохлорид (6,2 мг, 0,09 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, 25 стадія 6, у вигляді жовтого осаду (16 мг, 44 %).

MS: M = 411,2 (M+H)⁺

Приклад 131: 6-Ізопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-

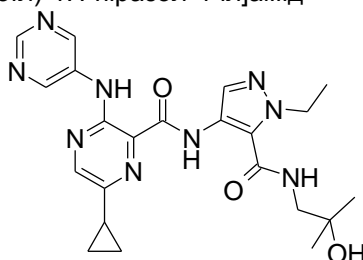


метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

30 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-17 (36 мг, 0,14 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (23 мг, 0,15 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (25 мг, 45 %).

MS: M = 396,2 (M+H)⁺

Приклад 132: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-етил-5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]амід



35 Стадія 1: Етил-1-етил-4-нітро-1Н-піразол-5-карбоксилат

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 4, 4-нітро-1H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір алкілювали йодетаном з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (36%), у вигляді світло-жовтого в'язкого масла, разом з основним регіоізомером етил-1-етил-4-нітро-1H-піразол-3-карбоксилатом (58%), в'язке жовте масло.

5 Стадія 2: Етил-4-аміно-1-етил-1H-піразол-5-карбоксилат

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 1, етил-1-етил-4-нітро-1H-піразол-5-карбоксилат перетворювали на сполуку, зазначену в заголовку (94%), у вигляді світло-жовтого в'язкого масла.

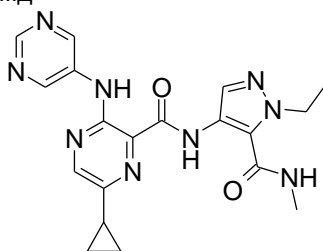
MS: $M = 184,2$ ($M+H$)⁺

10 Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-етил-5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, етил-4-аміно-1-етил-1H-піразол-5-карбоксилат перетворювали на сполуку, зазначену в заголовку, з використанням А-11 на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 3. Жовтий осад.

15 MS: $M = 466,3$ ($M+H$)⁺

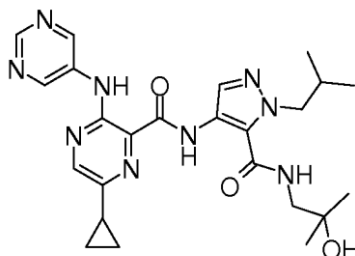
Приклад 133: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-етил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



20 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням метиламіну гідрохлориду на останній стадії.

MS: $M = 408,4$ ($M+H$)⁺

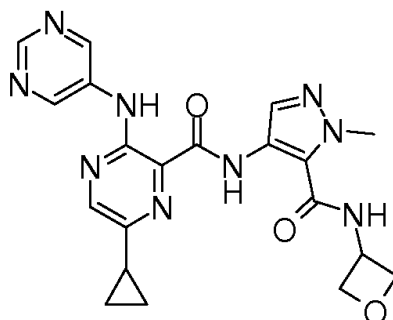
Приклад 134: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-ізобутил-1H-піразол-4-іл]амід



25 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 1-йодо-2-метилпропану на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Світло-жовтий осад.

MS: $M = 494,2$ ($M+H$)⁺

30 Приклад 135: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(оксетан-3-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: 4-Аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

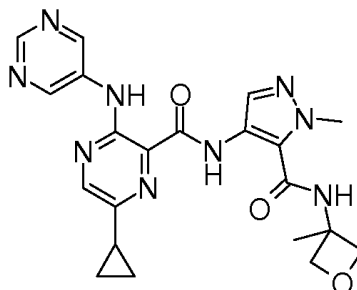
Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 1, етил-1-метил-4-нітро-1H-піразол-5-карбоксилат перетворювали на сполуку, зазначену в заголовку (94%). Аморфний осад.

Стадія 2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(оксетан-3-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір перетворювали на сполуку, зазначену в заголовку, з використанням проміжної сполуки A-11 на стадії 1 та оксетан-3-аміну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 434,2 (M+H)⁺

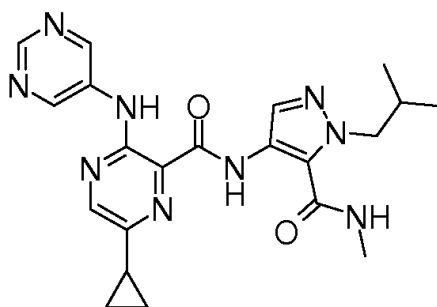
Приклад 136: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(3-метилоксетан-3-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-метилоксетан-3-аміну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 448,1 (M-H)⁻

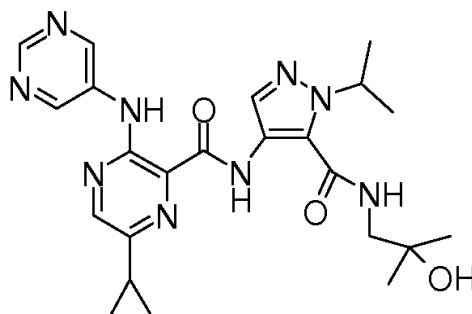
Приклад 137: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-ізобутил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 1-йодо-2-метилпропану на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 434,3 (M-H)⁻

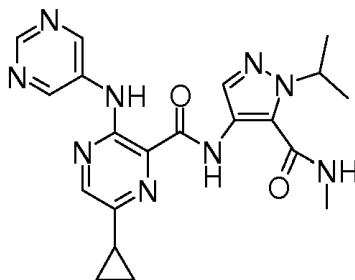
Приклад 138: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-ізопропіл-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-йодопропану на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 480,2 (M+H)⁺

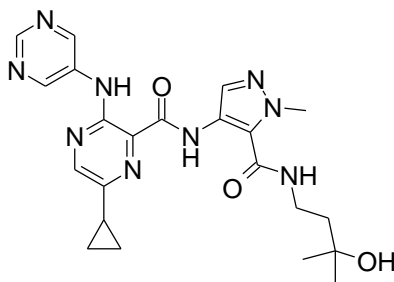
Приклад 139: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-ізопропіл-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-йодопропану на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

5 MS: $M = 422,2 (M+H)^+$

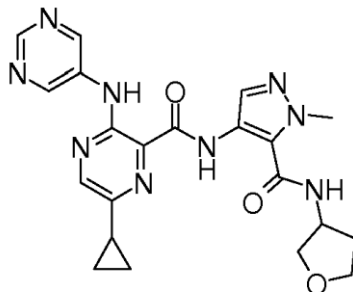
Приклад 140: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(3-гідрокси-3-метилбутилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 4-аміно-2-метилбутан-2-олу гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

10 MS: $M = 464,2 (M-H)^-$

Приклад 141: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(тетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід

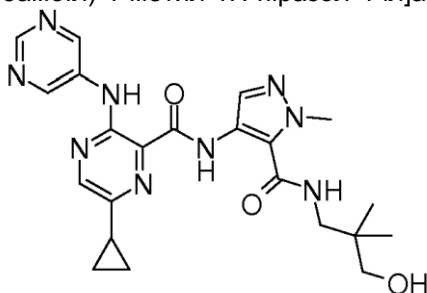


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням тетрагідрофуран-3-аміну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

15 MS: $M = 448,1 (M-H)^-$

Приклад 142: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(3-гідрокси-2,2-диметилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід

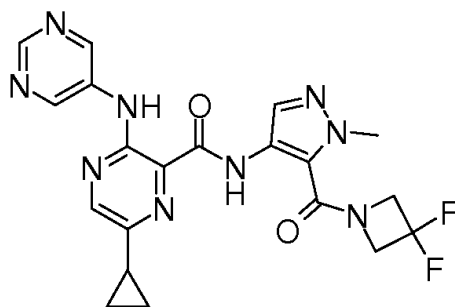
20



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-аміно-2,2-диметилпропан-1-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 464,2 (M-H)^-$

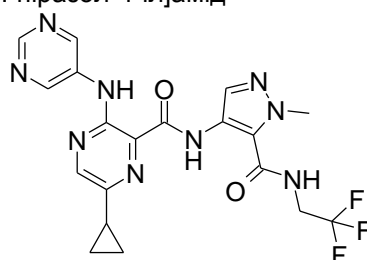
Приклад 143: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3,3-дифторазетидину гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 454,0 (M-H)⁺

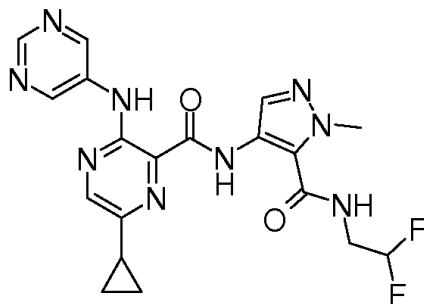
Приклад 144: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(2,2,2-трифторетилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2,2,2-трифторетанаміну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 460,3 (M-H)⁺

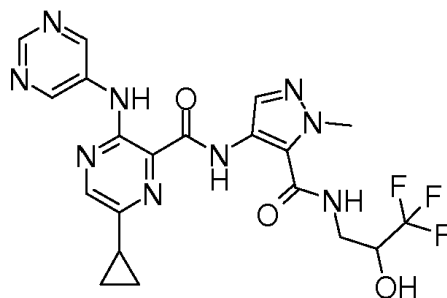
Приклад 145: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2,2-дифторетилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2,2-дифторетанаміну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 442,1 (M-H)⁺

Приклад 146: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(3,3,3-трифтор-2-гідроксипропілкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід

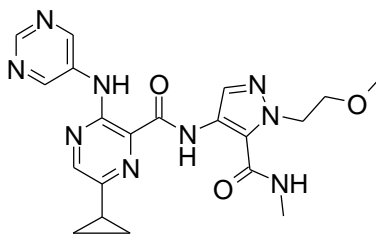


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була

одержана з використанням 3-аміно-1,1,1-трифторпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 490,2$ ($M-H$)⁻

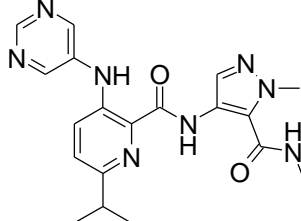
Приклад 147: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл]амід



5 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-2-(2-метоксіетил)-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (30 мг, 0,15 ммоль; приклад 11, стадія 2) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (38 мг, 74 %).

MS: $M = 438,3$ ($M+H$)⁺

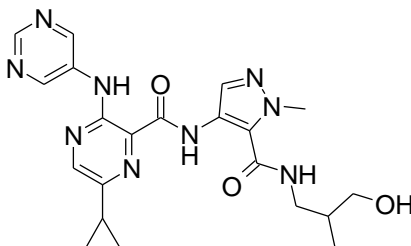
10 Приклад 148: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-2 (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (24 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (26 мг, 57 %).

15 MS: $M = 393,2$ ($M+H$)⁺

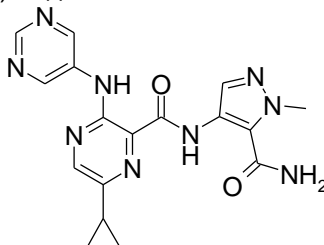
Приклад 149: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(3-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-аміно-2-метилпропан-1-олу на останній стадії. Жовтий осад.

20 MS: $M = 451,1$ ($M-H$)⁻

Приклад 150: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-карбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)амід

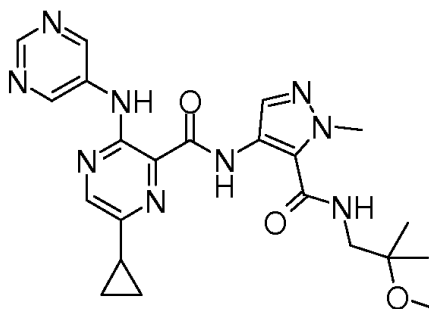


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана як неочікуваний продукт з використанням 2,2-дифторциклопропанаміну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

25 MS: $M = 378,1$ ($M-H$)⁻

Приклад 151: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-

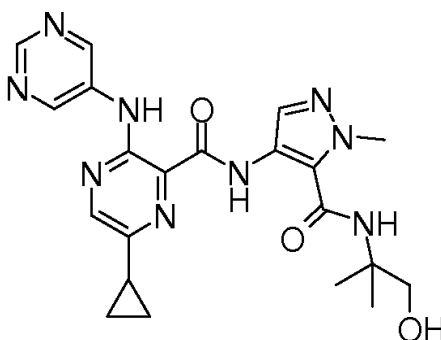
метокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-метокси-2-метилпропан-1-аміну на останній стадії. Жовтий осад.

5 MS: M = 464,1 (M-H)⁺

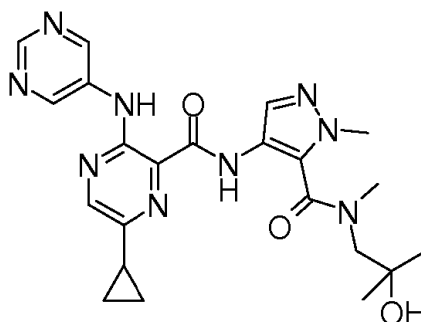
Приклад 152: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-1,1-диметилетилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-аміно-2-метилпропан-1-олу на останній стадії. Жовтий осад.

10 MS: M = 450,1 (M-H)⁺

Приклад 153: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {5-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)метилкарбамоїл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід

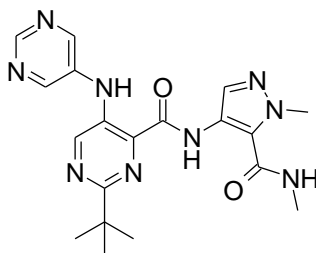


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-метил-1-(метиламіно)пропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

15 MS: M = 464,2 (M-H)⁺

Приклад 154: 2-трет-Бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

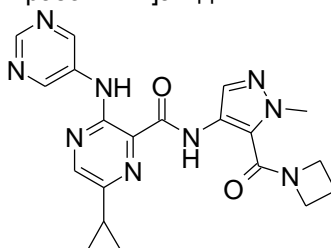
20



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-6 (30 мг, 0,1 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (32 мг, 0,2 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 104, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (33 мг, 76 %).

5 MS: $M = 410,3 (M+H)^+$

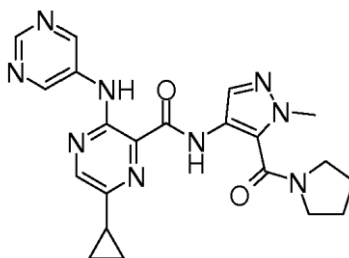
Приклад 155: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням азетидину на останній стадії. Жовтий осад.

10 MS: $M = 418,1 (M-H)^-$

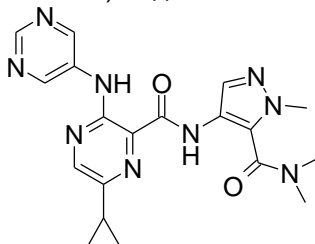
Приклад 156: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(піролідин-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням піролідину на останній стадії. Жовтий осад.

15 MS: $M = 432,2 (M-H)^-$

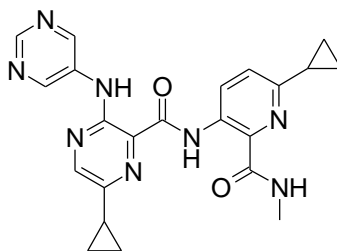
Приклад 157: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-диметилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням диметиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

20 MS: $M = 406,3 (M+H)^+$

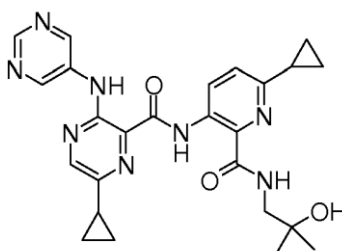
Приклад 158: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-циклопропіл-2-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, етил-3-аміно-6-циклопропілпіколінат (Приклад А-1, стадія 1) перетворювали на сполуку, зазначену в заголовку, з використанням метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 431,2 (M+H)^+$

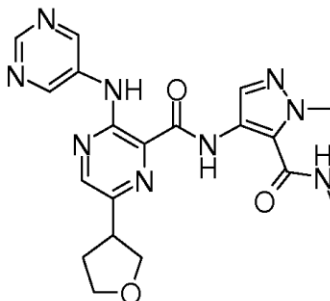
5 Приклад 159: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [6-циклопропіл-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



10 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, етил-3-аміно-6-циклопропілпіколінат (Приклад А-1, стадія 1) перетворювали на сполуку, зазначену в заголовку, з використанням 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 489,4 (M+H)^+$

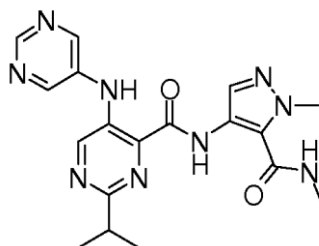
15 Приклад 160: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



20 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-16 (30 мг, 0,1 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (46 мг, 0,3 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 104, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (27 мг, 65 %).

MS: $M = 424,2 (M+H)^+$

25 Приклад 161: 2-Ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



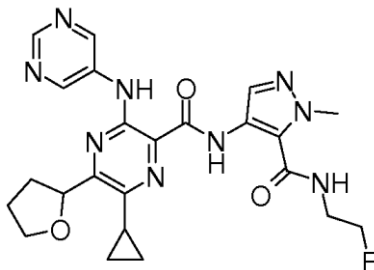
25

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-4 (30 мг, 0,11

ммоль) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (51 мг, 0,33 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 104, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді світло-жовтого осаду (21 мг, 49 %).

MS: M = 396,3 (M+H)⁺

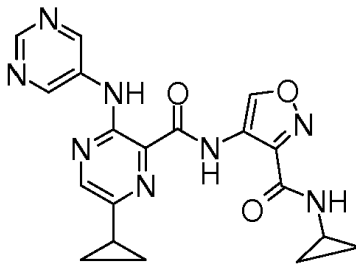
5 Приклад 162: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)-5-(тетрагідрофуран-2-іл)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-фторетилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана як неочікуваний продукт з використанням 2-фторетанаміну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 496,5 (M+H)⁺

10 Приклад 163: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3-циклопропілкарбамоїлізоксазол-4-іл)амід



15 Стадія 1: N-Циклопропіл-2-хлор-2-гідроксііміноацетамід

До розчину циклопропіламіну (17,5 мл, 250 ммоль) у воді (250 мл) додали в умовах охолодження льодяною банею 4-метиленоксетан-2-он (19,1 мл, 250 ммоль) при кімнатній температурі, в результаті чого рН знизився з 12 до 6,9. Перемішування продовжили протягом 10 хв. Послідовно при кімнатній температурі додали нітрит натрію (19,5 г, 275 ммоль) та димлячу HCl (37%; 37,5 мл, 457 ммоль) таким чином, щоб рН завжди залишався близько рН 4,5. В густу пінну суспензію вносили хлор (21,3 г, 300 ммоль) при кімнатній температурі протягом 30 хв з одержанням світло-коричневого розчину. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., влили в 200 мл дихлорметану та екстрагували. Водні шари зворотно екстрагували і органічні шари висушили та випарили. Сировий продукт суспендували в 10 мл діетилового ефіру, відфільтрували та висушили під вакуумом з одержанням N-циклопропіл-2-хлор-2-гідроксііміноацетаміду (14,7 г, 36 %) у вигляді світло-жовтого осаду.

Стадія 2: 3-(Циклопропілкарбамоїл)ізоксазол-4-карбонової кислоти етиловий ефір

Суміш N-циклопропіл-2-хлор-2-гідроксііміноацетаміду (2 г, 12,3 ммоль) та (Е)-3-(диметиламіно)акрилової кислоти етилового ефіру (1,76 мл, 12,3 ммоль) в ТГФ (25 мл) нагрівали при 75 °С протягом 2 год. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, влили в 100 мл етилацетату та екстрагували 1М HCl. Водні шари зворотно екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили водою та сольовим розчином, висушили та випарили. Продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-жовтого осаду (1,6 г, 58 %).

MS: M=225,1(M+H)⁺

Стадія 3: 3-(Циклопропілкарбамоїл)ізоксазол-4-карбонова кислота

До розчину 3-(циклопропілкарбамоїл)ізоксазол-4-карбонової кислоти етилового ефіру (600 мг, 2,68 ммоль) в ТГФ (7 мл) та етанолі (3 мл) додали LiOH (1М; 5,35 мл, 5,35 ммоль) при 0-5 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 1 год., влили в 50 мл діетилового ефіру та екстрагували. Органічну фазу промили водою. Об'єднані водні фази підкислили 1М HCl (6 мл) та екстрагували дихлорметаном. Органічні шари висушили та випарили, одержавши продукт у вигляді жовтого масла (464 мг, 80 %).

MS: $M=194,9(M-H)^{-}$

Стадія 4: (3-Циклопропілкарбамоїлізоксазол-4-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

Суміш 3-(циклопропілкарбамоїл)ізоксазол-4-карбонової кислоти (245 мг, 1,25 ммоль) та тіонілхлориду (182 мкл, 2,5 ммоль) в дихлорметані (4 мл) та ДМФ (5 мкл, 63 мкмоль) перемішували при 40 °C протягом 4 год. Розчинник видалили під вакуумом. Залишок розчинили в ацетоні (4 мл) та по краплях додали розчин азиду натрію (89,3 мг, 1,37 ммоль) у воді (1 мл) при 0-5 °C протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували при 0-5 °C протягом 1 год. Після видалення ацетону, залишок розбавили етилацетатом і екстрагували водою та зворотно екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили і розчинник видалили з одержанням 248 мг червоного осаду. Цей інтермедіат суспендували в трет-бутанолі (4,8 мл, 50,0 ммоль) та нагрівали протягом 16 год. при 65 °C. Реакційну суміш випарили під вакуумом та продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-жовтого масла (142 мг, 42,5 %).

MS: $M=268,2(M+H)^{+}$

Стадія 5: 4-Аміноізоксазол-3-карбонової кислоти циклопропіламід

Суміш (3-циклопропілкарбамоїлізоксазол-4-іл)карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (142 мг, 531 мкмоль), трифтороцтової кислоти (614 мкл, 7,97 ммоль) в дихлорметані (3 мл) перемішували протягом 3 год. при 20 °C. Леткі компоненти випарили під вакуумом і одержаний сировий продукт влили в 50 мл дихлорметану та екстрагували бікарбонатом натрію (насиченим водним розчином). Водну фазу промили дихлорметаном і органічні шари висушили та випарили, одержавши продукт у вигляді світло-жовтого масла (85 мг, 91 %).

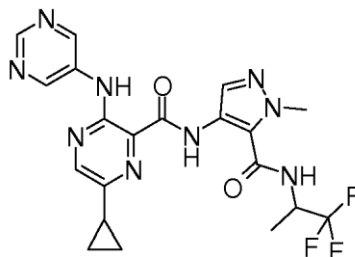
MS: $M=168,3(M+H)^{+}$

Стадія 6: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3-циклопропілкарбамоїлізоксазол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміноізоксазол-3-карбонової кислоти циклопропіламід (27 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (34 мг, 72 %).

MS: $M = 407,3 (M+H)^{+}$

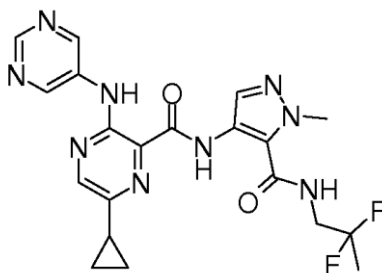
Приклад 164: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(2,2,2-трифтор-1-метилетилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 1,1,1-трифторпропан-2-аміну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 474,2 (M-H)^{-}$

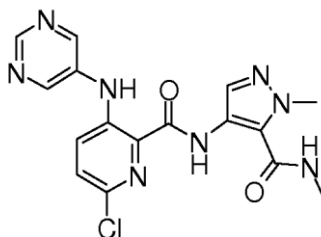
Приклад 165: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2,2-дифторпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2,2-дифторпропан-1-аміну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 456,1 (M-H)⁻

Приклад 166: 6-Хлор-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



5

Стадія 1: 3-Аміно-6-хлорпіридин-2-карбонової кислоти етиловий ефір

Розчин 2-бром-6-хлорпіридин-3-іламіну (1,0 г, 4,8 ммоль) в етанолі (15 мл) та толуолі (15 мл) помістили в атмосферу аргону з (1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен)паладію(II) дихлоридним комплексом з дихлорметаном (200 мг; 0,245 ммоль) та триетиламіном (1,67 мл, 12,1 ммоль) в автоклав, продули монооксидом вуглецю (3 рази, 20 бар) та перемішували при 80 °C в атмосфері монооксиду вуглецю (50 бар) протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури та зниження тиску, реакційну суміш відфільтрували та розчинники видалили. Продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта дихлорметан/метанол/аміак та рекристалізації з дихлорметану у вигляді світло-жовтого осаду (290 мг, 30%).

Стадія 2: 6-Хлор-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти етиловий ефір

Суспензію 3-аміно-6-хлорпіридин-2-карбонової кислоти етилового ефіру (200 мг, 1,0 ммоль), 5-бромпіридину (444 мг, 2,8 ммоль), карбонату калію (496 мг, 3,6 ммоль) та води (76 мкл, 4,4 ммоль) в о-ксилолі помістили у вакуум та продули аргонном. Додали ацетат паладію(II) (27 мг, 0,12 ммоль) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (ксантфос; 87 мг, 0,15 ммоль) в атмосфері аргону, і реакційну суміш перемішували при 140 °C протягом 60 год. Після вистигання до кімнатної температури, реакційну суміш розбавили дихлорметаном та одержали продукт після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-жовтого осаду (98 мг, 35 %).

MS: M = 279,2 (M+H)⁺

Стадія 3: 6-Хлор-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти

Суспензію 6-хлор-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти етилового ефіру (98 мг, 0,35 ммоль) в ТГФ (1 мл) та етанолі (0,5 мл) охолодили до 0 °C та обробили 1M LiOH (0,7 мл, 0,7 ммоль). Льодяну баню забрали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додали 1M HCl (0,7 мл, 0,7 ммоль) та продовжили перемішування до утворення преципітату. Реакційну суміш відсмоктали, та продукт одержали в результаті сушіння преципітату у вигляді жовтого осаду (60 мг, 67 %).

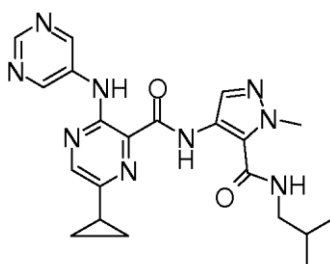
MS: M = 249,0 (M-H)⁻

Стадія 4: 6-Хлор-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 6-хлор-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (24 мг, 0,15 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (29 мг, 62 %).

MS: M = 387,3 (M+H)⁺

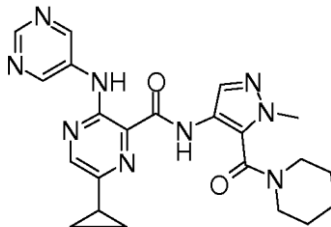
Приклад 167: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-ізобутилкарбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-N-ізобутил-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід (30 мг, 0,15 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (19 мг, 37 %).

MS: M = 436,3 (M+H)⁺

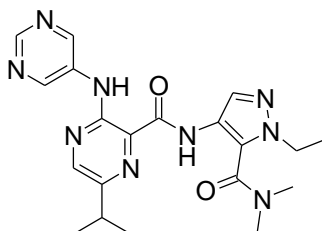
- 5 Приклад 168: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-4-іл]амід



- 10 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та (4-аміно-1-метил-1H-піразол-5-іл)(піперидин-1-іл)метанон (32 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (22 мг, 43 %).

MS: M = 448,3 (M+H)⁺

- Приклад 169: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-

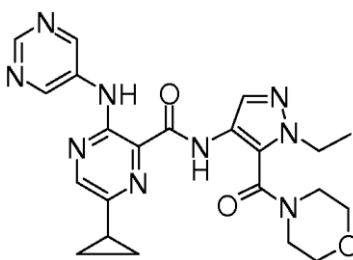


- 15 диметилкарбамоїл-1-етил-1H-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-1-етил-N,N-диметил-1H-піразол-5-карбоксамід (28 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (36 мг, 73 %).

- 20 MS: M = 422,2 (M+H)⁺

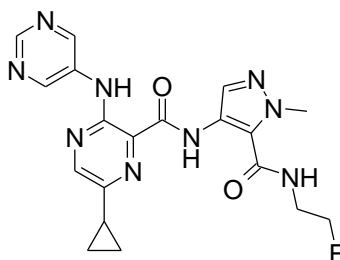
Приклад 170: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-етил-5-(морфолін-4-карбоніл)-1H-піразол-4-іл]амід



- 25 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та (4-аміно-1-етил-1H-піразол-5-іл)(морфоліно)метанон (34 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (39 мг, 72 %).

MS: M = 464,2 (M+H)⁺

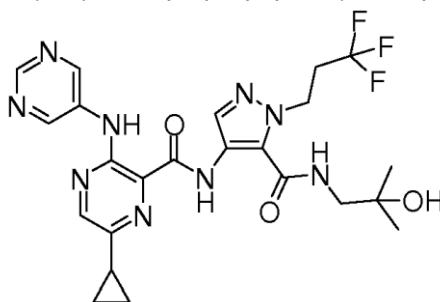
- 30 Приклад 171: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-фторетилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-фторетанаміну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 424,1 (M-H)⁻

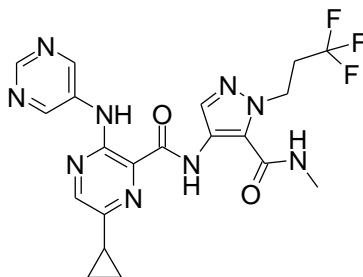
Приклад 172: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 1,1,1-трифтор-3-йодопропану на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 534,2 (M+H)⁺

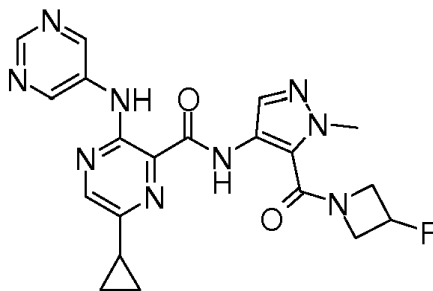
Приклад 173: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 1,1,1-трифтор-3-йодопропану на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 476,1 (M+H)⁺

Приклад 174: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід

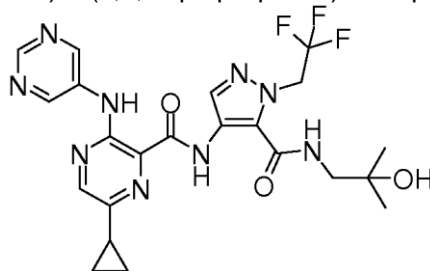


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-фторазетидину гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 436,2 (M-H)⁻

Приклад 175: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-

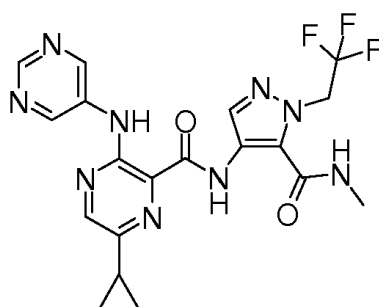
гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонату на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 520,3 (M+H)⁺

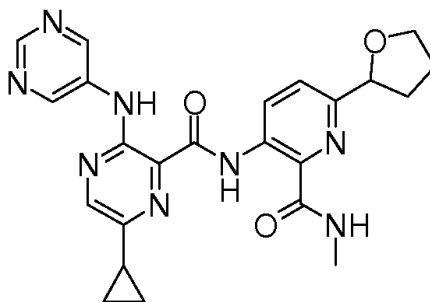
Приклад 176: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-метилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонату на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 562,2 (M+H)⁺

Приклад 177: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-метилкарбамоїл-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піридин-3-іл]амід



Стадія 1: Етил-3-аміно-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піколінат

Відповідно до стадій 1 та 2 прикладу 96, сполуку, зазначену в заголовку, одержали з використанням як вихідної сполуки етил-3-аміно-6-бромпіколінату та фуран-2-ілборонової кислоти. Світло-жовтий осад.

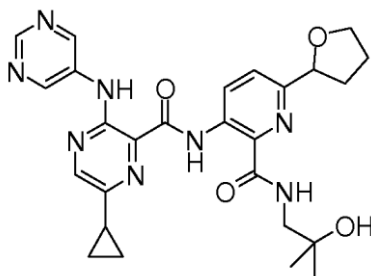
MS: M = 237,2 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-метилкарбамоїл-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піридин-3-іл]амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, етил-3-аміно-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піколінат перетворювали на сполуку, зазначену в заголовку, з використанням метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 459,3 (M-H)⁻

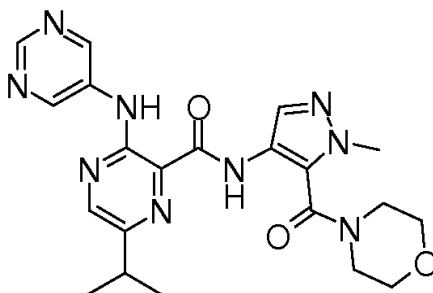
Приклад 178: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 177, сполуку, зазначену в заголовку, одержали з використанням 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії.

MS: M = 517,3 (M-H)⁻

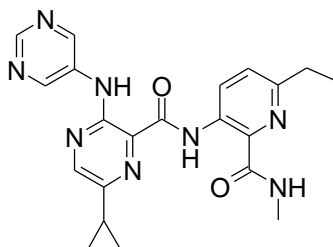
- 5 Приклад 179: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)-1H-піразол-4-іл]амід



- 10 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та (4-аміно-1-метил-1H-піразол-5-іл)(морфоліно)метанон (32 мг, 0,15 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (40 мг, 77 %).

MS: M = 450,3 (M+H)⁺

Приклад 180: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-етил-2-

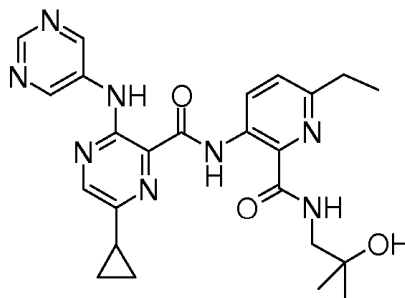


- 15 метилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-аміно-6-етилпіридин-2-карбонової кислоти етилового ефіру (CAS 908833-49-8) на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 417,1 (M-H)⁻

- 20 Приклад 181: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [6-етил-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід

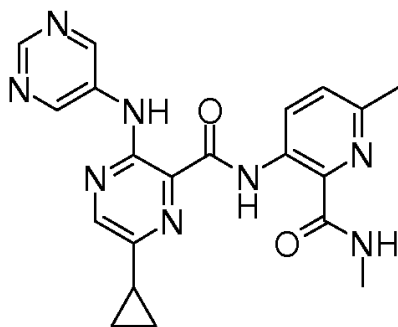


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була

одержана з використанням 3-аміно-6-етилпіридин-2-карбоної кислоти етилового ефіру (CAS 908833-49-8) на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 475,2 (M-H)⁻

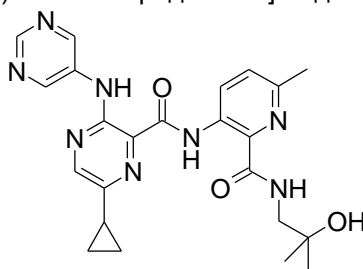
Приклад 182: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної кислоти (6-метил-2-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-аміно-6-метилпіридин-2-карбоної кислоти етилового ефіру (CAS 908832-89-3) на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 405,4 (M+H)⁺

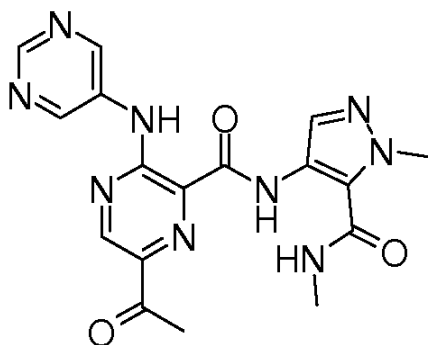
Приклад 183: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-6-метилпіридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-аміно-6-метилпіридин-2-карбоної кислоти етилового ефіру (CAS 908832-89-3) на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 461,3 (M-H)⁻

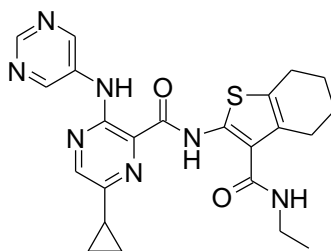
Приклад 184: 6-Ацетил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-14 (40 мг, 0,15 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбоної кислоти метиламід (31 мг, 0,2 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (36 мг, 59 %).

MS: M = 396,3 (M+H)⁺

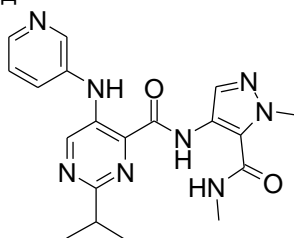
Приклад 185: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної кислоти (3-етилкарбамоїл-4,5,6,7-тетрагідробензо[б]тіофен-2-іл)амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 6 прикладу 64, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з проміжної сполуки А-11 та 2-аміно-N-етил-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-карбоксаміду.

MS: $M = 464,2 (M+H)^+$

- 5 Приклад 186: 2-Ізопропіл-5-(піридин-3-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 5-Бром-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

- 10 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-бром-2-ізопропілпіримідин-4-карбонову кислоту (проміжна сполука А-4, стадія 1; 300 мг, 1,22 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (245 мг, 1,59 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після екстракції етилацетатом та очистки хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату, у вигляді світло-коричневого осаду (472 мг, 96 %).

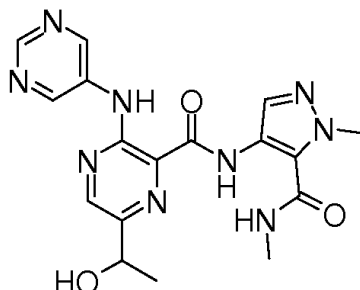
MS: $M = 381,3 (M+H)^+$

- 15 Стадія 2: 2-Ізопропіл-5-(піридин-3-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

- 20 Суміш 5-бром-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду (40 мг, 105 мкмоль), 3-амінопіридину (15 мг, 157 мкмоль) та трьохосновного фосфату калію (31 мг, 147 мкмоль) в толуолі (1 мл) обробили трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) хлороформним аддуктом (10,9 мг, 10,5 мкмоль) та додали ксантофос (20 мг, 34,6 мкмоль) і реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, відфільтрували та одержали продукт після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (10 мг, 25 %).

- 25 MS: $M = 395,2 (M+H)^+$

Приклад 187: 6-(1-Гідроксіетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

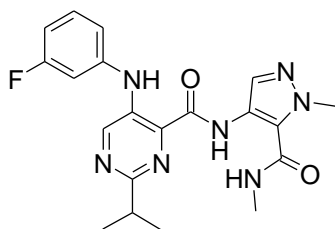


- 30 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 6-ацетил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід (Приклад 184), відповідно до способу, описаного в Прикладі 115, стадія 2, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді світло-жовтого осаду (41 %).

MS: $M = 398,3 (M+H)^+$

Приклад 188: 5-(3-Фторфеніламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-

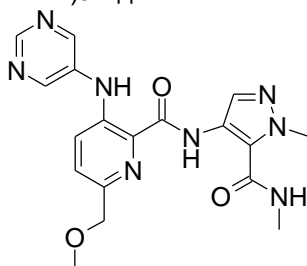
метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 186, стадія 2, використовуючи 3-фторанілін замість 3-амінопіридину у вигляді жовтого осаду (25 %).

5 MS: $M = 412,4 (M+H)^+$

Приклад 189: 6-Метоксиметил-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 6-Метоксиметил-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти

10 Продукт одержали з проміжної сполуки А-3 відповідно до способу, описаного в Прикладі 163, стадія 3, у вигляді жовтого осаду (100 %).

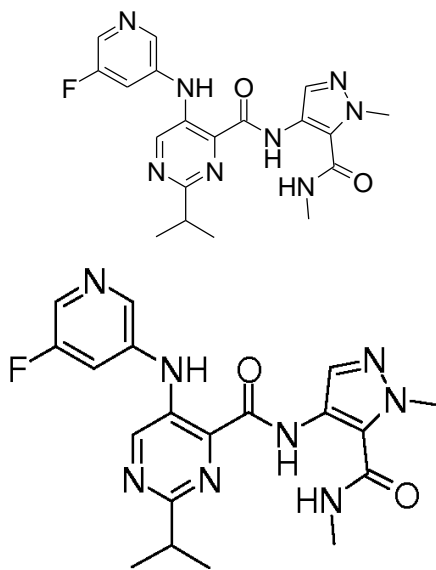
MS: $M = 259,1 (M-H)^-$

Стадія 2: 6-Метоксиметил-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

15 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 6-метоксиметил-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонову кислоту (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (23 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді сіро-білого осаду (28 мг, 61 %).

MS: $M = 397,3 (M+H)^+$

20 Приклад 190: 5-(5-Фторпіридин-3-іламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

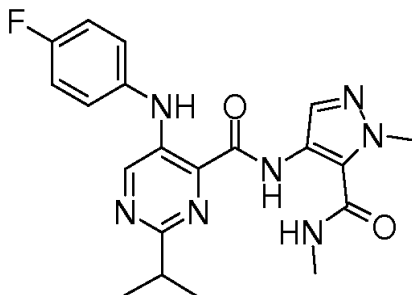


Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 186, стадія 2,

використовуючи 5-фтор-3-амінопіридин замість 3-амінопіридину та після додаткової очистки хроматографією на силікагелі з використанням етилацетату у вигляді світло-жовтого осаду (10 %).

MS: M = 413,3 (M+H)⁺

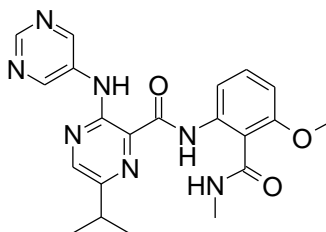
5 Приклад 191: 5-(4-фторфеніламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



10 Продукт одержали відповідно до способу, описаного в Прикладі 186, стадія 2, використовуючи 4-фторанілін замість 3-амінопіридину у вигляді жовтого осаду (51 %).

MS: M = 412,3 (M+H)⁺

Приклад 192: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3-

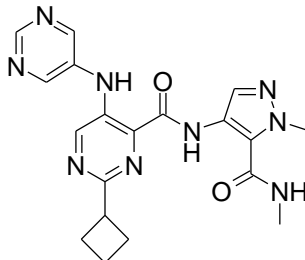


метокси-2-метилкарбамоїлфеніл)амід

15 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та 2-аміно-6-метокси-N-метилбензамід (27 мг, 0,15 ммоль; одержали з 2-аміно-6-метоксибензойної кислоти згідно з Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 6041) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (45 мг, 92 %).

MS: M = 420,2 (M+H)⁺

20 Приклад 193: 2-Циклобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 5-Бром-2-циклобутилпіримідин-4-карбонова кислота

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку циклобутанкарбоксамідин (200 мг, 1,5 ммоль) та мукобромну кислоту (180 мг, 0,7 ммоль) відповідно до способу, описаного для проміжної сполуки А-4, стадія 1, у вигляді світло-коричневого осаду (38 мг, 21 %).

25 MS: M = 257,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 5-Бром-2-циклобутилпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

30 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-бром-2-циклобутилпіримідин-4-карбонову кислоту (37 мг, 0,14 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (29 мг, 0,19 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді сіро-білого осаду (24 мг, 42 %).

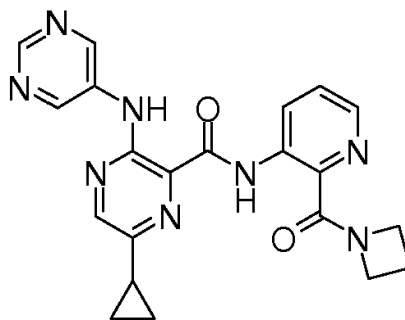
MS: M = 393,2 (M+H)⁺

Стадія 3: 2-Циклобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

5 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-бром-2-циклобутилпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід (23 мг, 58 мкмоль) та 5-амінопіридин (8 мг, 82 мкмоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-1, стадія 2, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (1 мг, 5 %).

MS: M = 408,4 (M+H)⁺

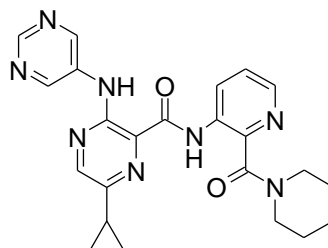
10 Приклад 194: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



15 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та азетидину на стадії 1. Жовтий осад.

MS: M = 417,2 (M+H)⁺

Приклад 195: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-

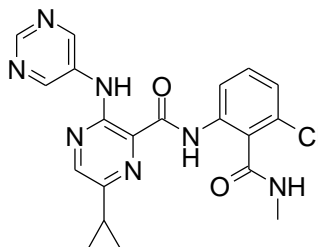


(піперидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід

20 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та піперидину на стадії 1. Жовтий осад.

MS: M = 445,4 (M+H)⁺

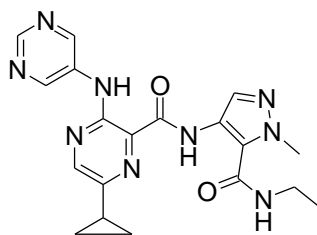
Приклад 196: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3-хлор-2-метилкарбамоїлфеніл)амід



25 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполуку, зазначену в заголовку, одержали з використанням метил-2-аміно-6-хлорбензоату на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 424,2 (M+H)⁺

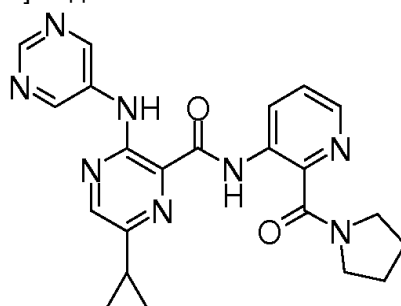
Приклад 197: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-етилкарбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-N-етил-1-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід (25 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (17 мг, 35 %).

MS: M = 408,3 (M+H)⁺

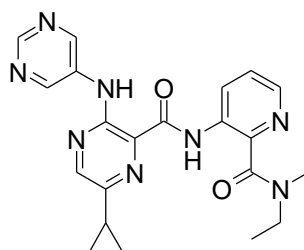
5 Приклад 198: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(піролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та піролідину на стадії 1. Жовтий осад.

10 MS: M = 431,3 (M+H)⁺

Приклад 199: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-

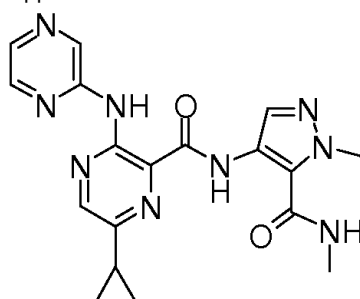


(етилметилкарбамоїл)піридин-3-іл]амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та метилетиламіну на стадії 1. Жовтий осад.

15 MS: M = 419,3 (M+H)⁺

Приклад 200: 6-Циклопропіл-3-(піразин-2-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



20 Стадія 1: Метил-3-бром-6-циклопропілпіразин-2-карбоксилат

До розчину метил-3-аміно-6-циклопропілпіразин-2-карбоксилату (1 г, 5,18 ммоль, проміжна сполука А-10, стадія 2) в дибромметані (16,0 мл, 229 ммоль) при 0° в атмосфері аргону додали ізоамілнітрит (1,49 мл, 11,1 ммоль) та триметилбромсилан (2,03 мл, 15,7 ммоль). Суміш перемішували при 0° протягом 10 хв. та при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш вилили в лід, нейтралізували твердим NaHCO₃, екстрагували дихлорметаном, висушили

25

над MgSO_4 , відфільтрували та випарили. Сполука, зазначена в заголовку, була одержана після хроматографії на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді в'язкого масла (450 мг, 34%).

MS: $M = 257,1 (M+H)^+$

5 Стадія 2: Метил-6-циклопропіл-3-(піразин-2-іламіно)піразин-2-карбоксилат

Була одержана сполука, зазначена в заголовку, відповідно до способу, описаного для стадії 2 проміжної сполуки А-2, з використанням піразин-2-аміну. Жовтий осад.

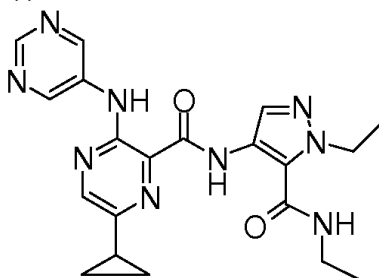
MS: $M = 272,2 (M+H)^+$

10 Стадія 3: 6-Циклопропіл-N-(1-метил-5-(метилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл)-3-(піразин-2-іламіно)піразин-2-карбоксамід

Відповідно до способу, описаного на стадії 2 прикладу 14, метил-6-циклопропіл-3-(піразин-2-іламіно)піразин-2-карбоксилат взаємодіяв з 4-аміно-N,1-диметил-1Н-піразол-5-карбоксамідом з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку. Жовтий осад.

MS: $M = 394 (M+H)^+$

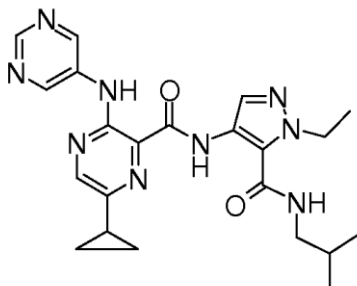
15 Приклад 201: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-етил-5-етилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



20 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-N,1-діетил-1Н-піразол-5-карбоксамід (27 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (40 мг, 82 %).

MS: $M = 422,2 (M+H)^+$

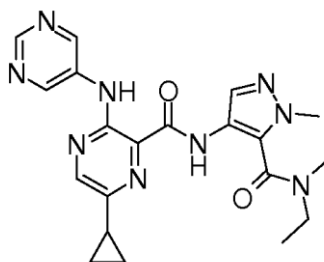
Приклад 202: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-етил-5-ізобутилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



25 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-1-етил-N-ізобутил-1Н-піразол-5-карбоксамід (32 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (43 мг, 82 %).

MS: $M = 450,2 (M+H)^+$

30 Приклад 203: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(етилметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід

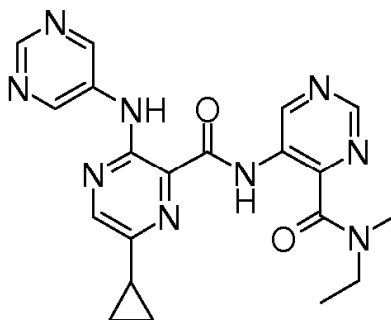


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням N-метилетанаміну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 422,2 (M+H)^+$

35 Приклад 204: 5-{[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}піримідин-4-

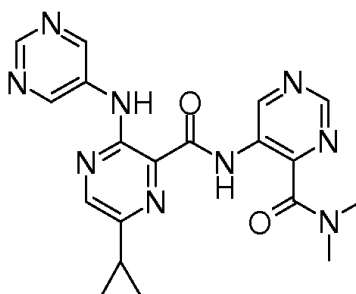
карбонової кислоти етилметиламід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 5-амінопіримідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру на стадії 1 та N-метилетанаміну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 420,3 (M+H)⁺

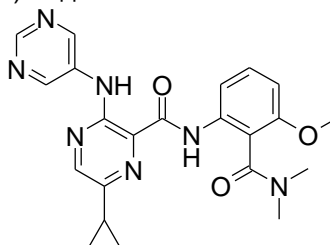
Приклад 205: 5-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]піримідин-4-карбонової кислоти диметиламід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 5-амінопіримідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру на стадії 1 та диметиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 404,2 (M-H)⁻

Приклад 206: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-3-метоксифеніл)амід



Стадія 1: 2-Аміно-6-метокси-N,N-диметилбензамід

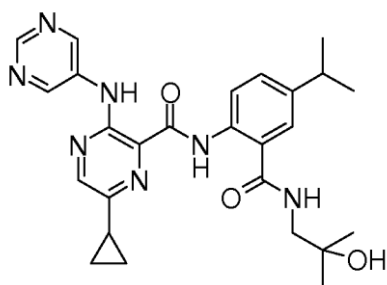
Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 2-аміно-6-метоксибензойну кислоту (100 мг, 0,6 ммоль) та диметиламін (2М в ТГФ, 420 мкл, 0,84 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після екстракції етилацетатом та очистки хроматографією на силікагелі з використанням аміної фази та градієнта гептан/етилацетат у вигляді безбарвного масла (26 мг, 22 %).

Стадія 2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-3-метоксифеніл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (34 мг, 0,13 ммоль) та 2-аміно-6-метокси-N,N-диметилбензамід (26 мг, 0,13 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (40 мг, 68 %).

MS: M = 434,4 (M+H)⁺

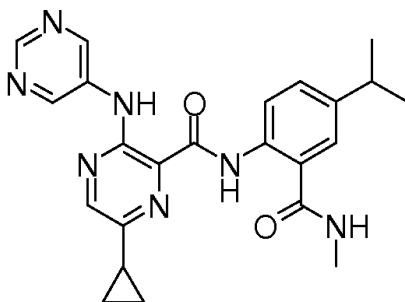
Приклад 207: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-4-ізопропілфеніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням метил-2-аміно-5-ізопропілбензоату (CAS 1029420-48-1) на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

5 MS: $M = 490,4 (M+H)^+$

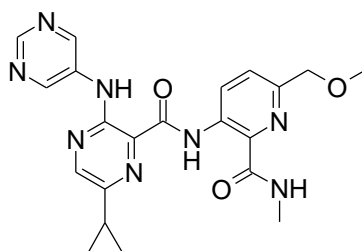
Приклад 208: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-ізопропіл-2-метилкарбамоїлфеніл)амід



10 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням метил-2-аміно-5-ізопропілбензоату (CAS 1029420-48-1) на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 432,4 (M+H)^+$

Приклад 209: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-



метоксиметил-2-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід

15 Стадія 1: Метил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-(метоксиметил)піколінат

До перемішаного розчину 3-бром-6-метоксиметилпіридин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (933 мг, 3,59 ммоль; проміжна сполука A-3, стадія 6) та трет-бутилкарбамату (504 мг, 4,3 ммоль) при кімнатній температурі в діоксані (15 мл) в атмосфері аргону додали карбонат цезію (1,64 г, 5,02 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (65,7 мг, 71,7 мкмоль) та ксантфос (62,3 мг, 108 мкмоль; CAS 161265-03-8). Суміш дегазували під вакуумом та продули аргонем, потім нагрівали при 100 °C протягом ночі. Суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили CH_2Cl_2 , і осаді відфільтрували та промили невеликою кількістю CH_2Cl_2 . Фільтрат сконцентрували. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта циклогексан/ $EtOAc$ з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (598 мг, 56%), у вигляді в'язкого світло-жовтого масла.

25 MS: $M = 297,3 (M+H)^+$

Стадія 2: 3-Аміно-6-метоксиметилпіридин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

До перемішаного розчину метил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-(метоксиметил)піколінату (695 мг, 2,35 ммоль) при кімнатній температурі в дихлорметані (10 мл) в атмосфері аргону додали 2,2,2-трифтороцтову кислоту (903 мкл, 11,7 ммоль) однією порцією. Суміш перемішували при 50 °C протягом ночі, потім охолодили до кімнатної температури та обережно обробили 10 % водним розчином Na_2CO_3 (10 мл). Водний розчин екстрагували CH_2Cl_2 (10 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (10 мл), висушили над $MgSO_4$,

відфільтрували та сконцентрували з одержанням продукту у вигляді світло-коричневого осаду (424 мг, 92%), який використовували для наступної стадії без додаткової очистки.

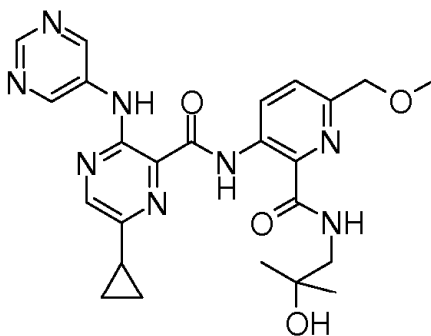
MS: $M = 197,1 (M+H)^+$

5 Стадія 3: 6-Циклопропіл-N-(2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-6-(метоксиметил)піридин-3-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполуку, зазначену в заголовку, одержали з використанням проміжної сполуки А-11 та 3-аміно-6-метоксиметилпіридин-2-карбонової кислоти метилового ефіру на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 433,3 (M+H)^+$

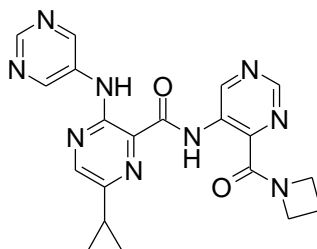
10 Приклад 210: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-6-метоксиметилпіридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 209, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

15 MS: $M = 491,3 (M+H)^+$

Приклад 211: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-

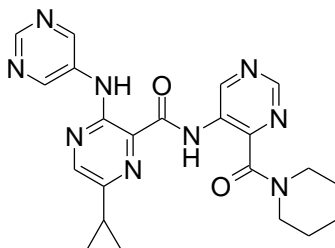


(азетидин-1-карбоніл)піримідин-5-іл]амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 5-амінопіримідин-4-карбонової кислоти та азетидину на стадії 1. Жовтий осад.

20 MS: $M = 416,1 (M-H)^-$

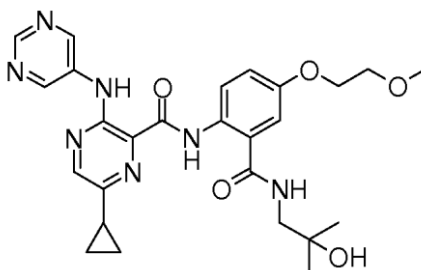
Приклад 212: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(піперидин-1-карбоніл)піримідин-5-іл]амід



25 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 5-амінопіримідин-4-карбонової кислоти метилового ефіру на стадії 1 та піперидину на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 444,2 (M-H)^-$

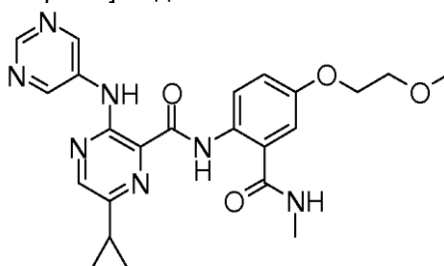
30 Приклад 213: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-4-(2-метоксіетокси)феніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням метил-2-аміно-5-(2-метоксіетокси)бензоату (CAS 773071-76-4) на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 552,3 (M+H)⁺

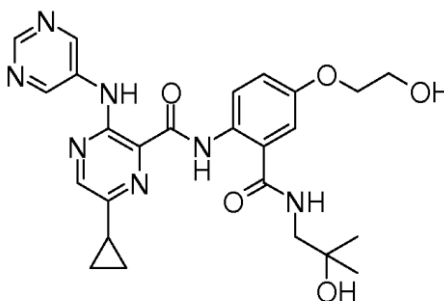
Приклад 214: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-метоксіетокси)-2-метилкарбамоїлфеніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням метил-2-аміно-5-(2-метоксіетокси)бензоату (CAS 773071-76-4) на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 464,3 (M+H)⁺

Приклад 215: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідроксіетокси)-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід



Стадія 1: Метил-2-аміно-5-(2-гідроксіетокси)бензоат

2-Аміно-5-(2-гідроксіетокси)бензойної кислоти гідрохлорид (0,209 г, 895 мкмоль; CAS 78299-60-2) суспендували в дихлорметані (10 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш розбавили MeOH (3 мл). Потім по краплях додали розчин триметилсилілдіазометану (1,45 мл, 2,9 ммоль; 2M в гексані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинники випарили. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта н-гептан/EtOAc з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (154 мг, 82%), у вигляді світло-жовтого воскоподібного осаду.

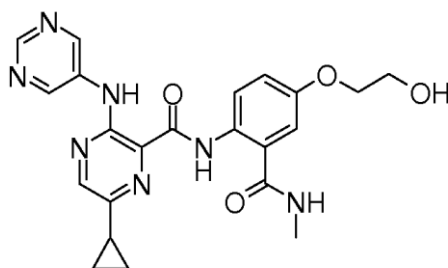
MS: M = 212,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідроксіетокси)-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням метил-2-аміно-5-(2-гідроксіетокси)бензоату та проміжної сполуки A-11 на першій стадії та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 508,3 (M+H)⁺

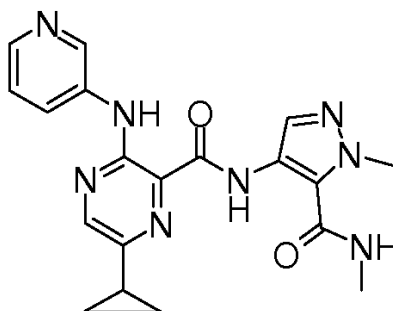
Приклад 216: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідроксіетокси)-2-метилкарбамоїлфеніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 215, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 450,3 (M+H)⁺

- 5 Приклад 217: 6-Циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 6-Циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

- 10 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-аміно-6-циклопропілпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (200 мг, 1,04 ммоль; проміжна сполука А-10, стадія 2) та 3-бромопіридин (142 мкл, 1,45 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі А-1, стадія 2, у вигляді жовтого осаду (192 мг, 68 %).

MS: M = 271,4 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-Циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти

- 15 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 6-циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (192 мг, 0,71 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі А-11 у вигляді сіро-білого осаду (162 мг, 89 %).

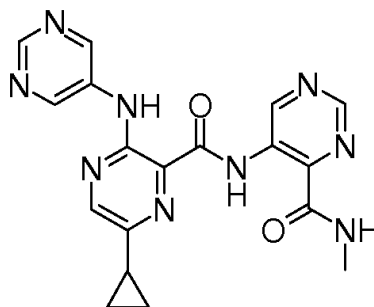
MS: M = 255,2 (M-H)⁻

Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

- 20 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 6-циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонову кислоту (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (23 мг, 0,15 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (30 мг, 64 %).

25 MS: M = 393,2 (M+H)⁺

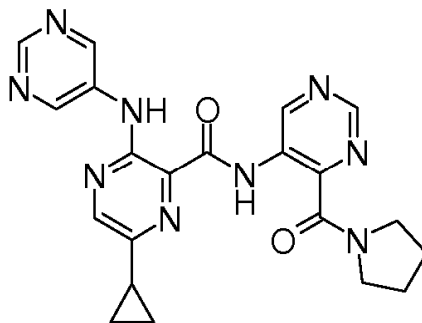
Приклад 218: 5-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]піримідин-4-карбонової кислоти метиламід



- 30 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, продукт одержали, використовуючи 5-амінопіримідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір на стадії 1 та метиламіну гідрохлорид на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 390,0$ ($M-H$)⁻

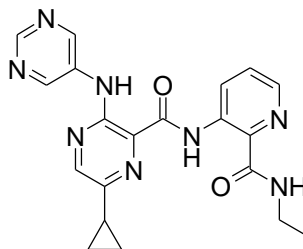
Приклад 219: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(піролідин-1-карбоніл)піримідин-5-іл]амід



5 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, продукт одержали, використовуючи 5-амінопіримідин-4-карбонової кислоти метиловий ефір на стадії 1 та піролідин на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 430,2$ ($M-H$)⁻

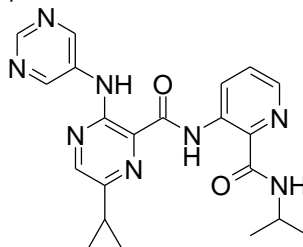
10 Приклад 220: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-етилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, продукт одержали, використовуючи 3-амінопіколінову кислоту та етиламіну гідрохлорид на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 405,4$ ($M+H$)⁺

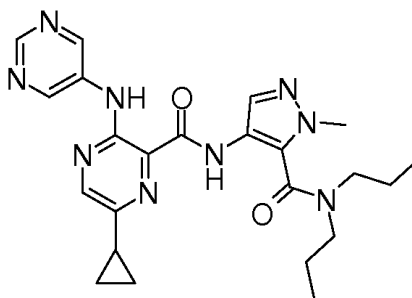
15 Приклад 221: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-ізопропілкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, продукт одержали, використовуючи 3-амінопіколінову кислоту та пропан-2-амін на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 419,4$ ($M+H$)⁺

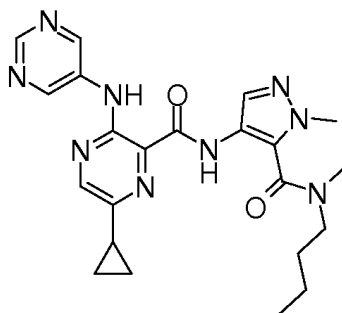
20 Приклад 222: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-дипропілкарбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням дипропіламіну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 464,4$ ($M+H$)⁺

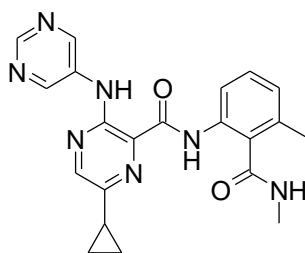
Приклад 223: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(бутилметилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням N-метилбутан-1-аміну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 448,2 (M-H)⁻

Приклад 224: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3-метил-

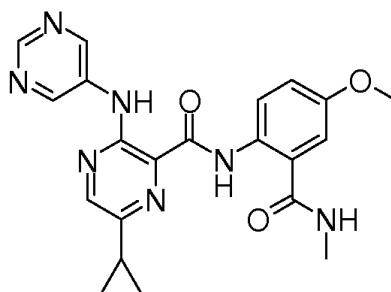


2-метилкарбамоїлфеніл)амід

Відповідно до способу, описаного на стадії 6 прикладу 64, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з проміжної сполуки А-11 та 2-аміно-N,6-диметилбензаміду. Жовтий осад.

MS: M = 404,3 (M+H)⁺

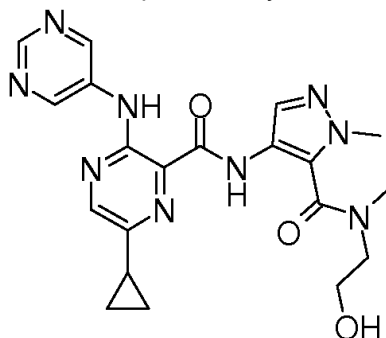
Приклад 225: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-метокси-2-метилкарбамоїлфеніл)амід



Відповідно до способу, описаного на стадії 6 прикладу 64, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з проміжної сполуки А-11 та 2-аміно-5-метокси-N-метилбензаміду. Жовтий осад.

MS: M = 420,2 (M+H)⁺

Приклад 226: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {5-[(2-гідроксіетил)метилкарбамоїл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід

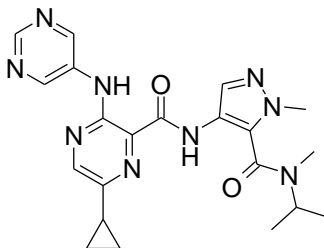


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була

одержана з використанням 2-(метиламіно)етанолу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 436,2 (M-H)⁻

Приклад 227: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(ізопропілметилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



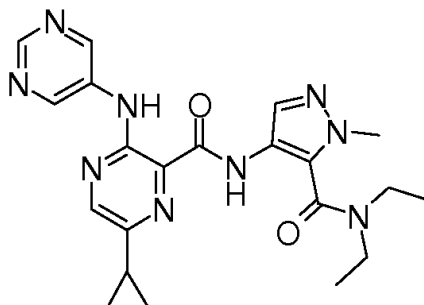
5

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням N-метилпропан-2-аміну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 434,3 (M-H)⁻

Приклад 228: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-діетилкарбамоїл-1-метил-1H-піразол-4-іл)амід

10

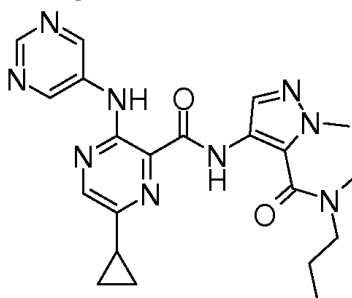


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням діетиламіну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 434,3 (M-H)⁻

Приклад 229: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(метилпропілкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід

15

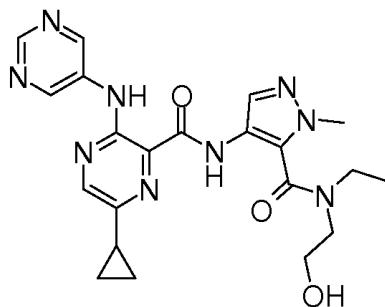


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням N-метилпропан-1-аміну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 434,3 (M-H)⁻

Приклад 230: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {5-[етил-(2-гідроксіетил)карбамоїл]-1-метил-1H-піразол-4-іл}амід

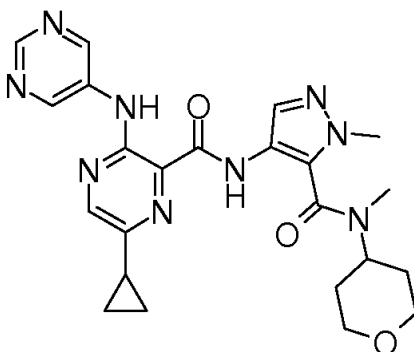
20



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-(етиламіно)етанолу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 450,2 (M-H)⁻

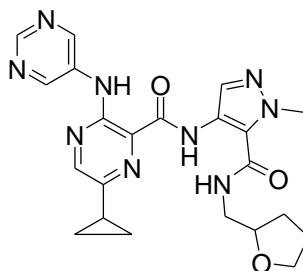
5 Приклад 231: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[метил(тетрагідропіран-4-іл)карбамоїл]-1H-піразол-4-іл}амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням N-метилтетрагідро-2H-піран-4-аміну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 476,1 (M-H)⁻

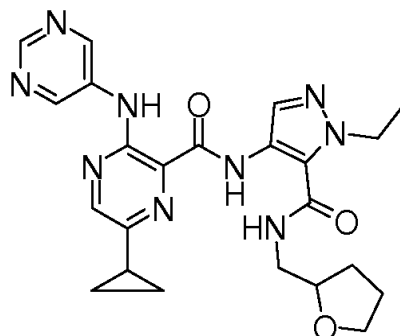
10 Приклад 232: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]-1H-піразол-4-іл}амід



15 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-1-метил-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-1H-піразол-5-карбоксамід (34 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (24 мг, 44 %).

MS: M = 464,4 (M+H)⁺

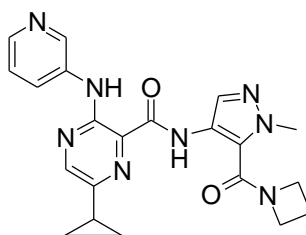
20 Приклад 233: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-етил-5-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]-1H-піразол-4-іл}амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-11 (30 мг, 0,12 ммоль) та 4-аміно-1-етил-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-1Н-піразол-5-карбоксамід (36 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (37 мг, 66 %).

MS: M = 478,3 (M+H)⁺

Приклад 234: 6-Циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(азетидин-



1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід

Стадія 1: Азетидин-1-іл-(2-метил-4-нітро-2Н-піразол-3-іл)метанон

До суспензії 2-метил-4-нітро-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (300 мг, 1,75 ммоль), азетидину (354 мкл, 5,25 ммоль) та діізопропілетиламіну (920 мкл, 5,26 ммоль) в етилацетаті (7,5 мл) додали циклічний ангідрид 1-пропанфосфонової кислоти (3,68 мл, 6,13 ммоль; 50 % в етилацетаті) при 0 °С. Льодяну баню забрали і перемішування продовжили при кімнатній температурі протягом 40 год. Реакційну суміш влили в етилацетат (100 мл) та екстрагували бікарбонатом натрію (насиченим водним розчином), водою та сольовим розчином. Водний шар зворотно екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушили, випарили та очистили продукт шляхом хроматографії на силікагелі з використанням аміної фази та градієнта гептан/етилацетат, одержавши білий осад (269 мг, 73 %).

MS: M = 211,1 (M+H)⁺

Стадія 2: (4-Аміно-2-метил-2Н-піразол-3-іл)-азетидин-1-ілметанон

До розчину азетидин-1-іл-(2-метил-4-нітро-2Н-піразол-3-іл)метанону (268 мг, 1,28 ммоль) в етанолі (4,5 мл) додали Pd/C 10% (72 мг, 67,7 мкмоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 6 год. Реакційну суміш відфільтрували та сконцентрували під вакуумом та використовували сіро-білий осад на наступній стадії без додаткової очистки.

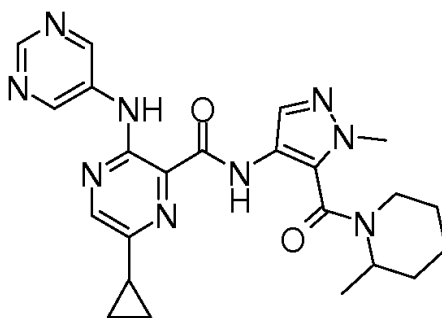
MS: M = 181,1 (M+H)⁺

Стадія 3: 6-Циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 6-циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонову кислоту (30 мг, 0,12 ммоль; Приклад 217, стадія 2) та (4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-іл)азетидин-1-ілметанон (27 мг, 0,15 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді світло-жовтого осаду (37 мг, 75 %).

MS: M = 419,3 (M+H)⁺

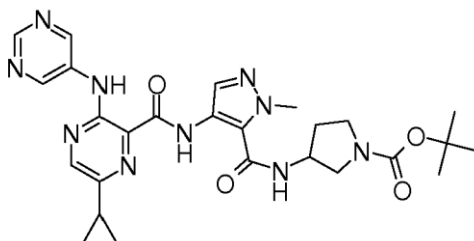
Приклад 235: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(2-метилпіперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-метилпіперидину на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 460,4 (M-H)⁻

5 Приклад 236: 3-[(4-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2H-піразол-3-карбоніл)аміно]піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір



Стадія 1: 4-Аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

10 До розчину 2-метил-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру (1,97 г, 9,89 ммоль; одержали з 2-метил-4-нітро-2H-піразол-3-карбонової кислоти відповідно до WO 2009/026241) в EtOH (20 мл) в атмосфері аргону додали 10% Pd/C (200 мг). Суспензію чорного кольору перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 20 год. Каталізатор відфільтрували та промили EtOH. Продукт одержали в результаті випаровування у вигляді світло-коричневого масла (1,63 г, 97 %) та використовували без додаткової очистки.

15 MS: M = 170,2 (M+H)⁺

Стадія 2: 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір

20 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку A-11 (950 мг, 3,69 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти етиловий ефір (625 мг, 3,69 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта дихлорметан/метанол у вигляді жовтого осаду (1,24 г, 82 %)

MS: M = 407,2 (M-H)⁻

25 Стадія 3: 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2H-піразол-3-карбонова кислота

30 До суспензії 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти етилового ефіру (1,13 г, 2,77 ммоль) в етанолі (15 мл) та воді (12 мл) додали 1н. NaOH (3,32 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Жовту суспензію перемішували при 85 °C протягом 1 год. Після вистигання до кімнатної температури суміш обробили 1M HCl (3,3 мл) та перемішували протягом 30 хв. Продукт зібрали фільтрацією, промили водою та EtOH та висушили, одержавши світло-жовтий осад (1,0 г, 95 %).

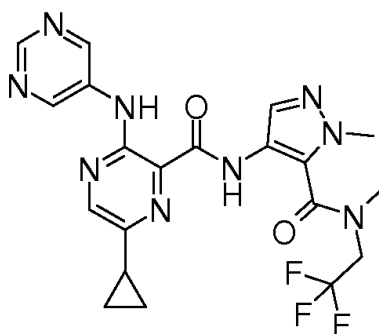
MS: M = 381,4 (M+H)⁺

Стадія 4: 3-[(4-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2H-піразол-3-карбоніл)аміно]піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

35 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2H-піразол-3-карбонову кислоту (30 мг, 79 мкмоль) та трет-бутил-3-амінопіролідин-1-карбоксилату гідрохлорид (23 мг, 103 мкмоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (28 мг, 65 %).

40 MS: M = 549,5 (M+H)⁺

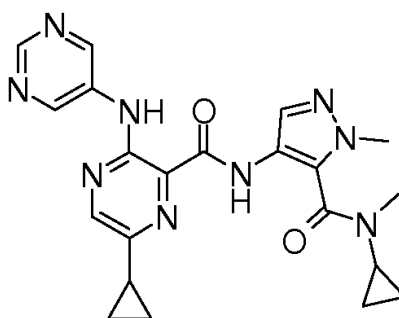
Приклад 237: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[метил-(2,2,2-трифторетил)карбамоіл]-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2,2,2-трифтор-N-метилетанаміну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

5 MS: M = 474,2 (M-H)⁺

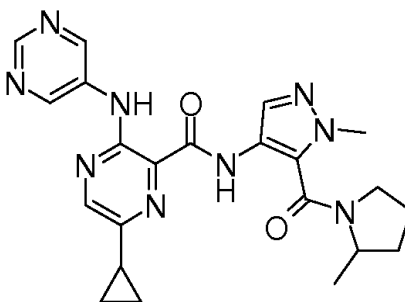
Приклад 238: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(циклопропілметилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



10 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням N-метилциклопропанаміноксالاتу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 432,2 (M-H)⁺

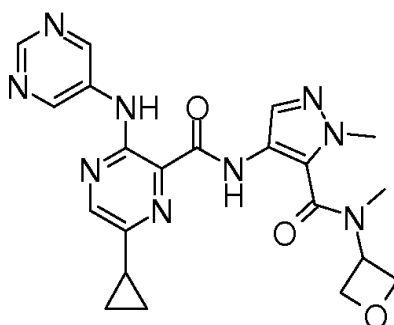
Приклад 239: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(2-метилпіролідин-1-карбоніл)-1H-піразол-4-іл]амід



15 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-метилпіролідину на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 446,2 (M-H)⁺

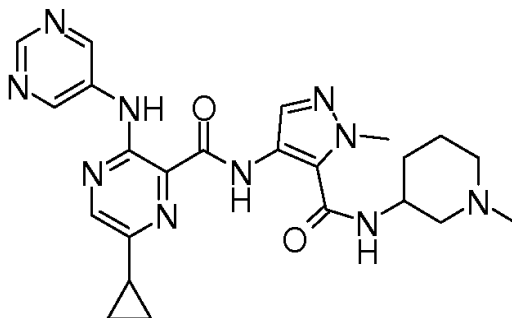
Приклад 240: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(метилоксетан-3-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням N-метил-3-оксетамінфосфату на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 448,3 (M-H)⁻

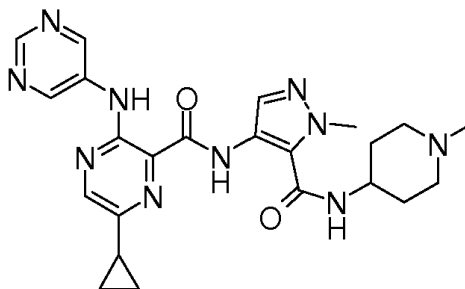
Приклад 241: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(1-метилпіперидин-3-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}-2-метил-2H-піразол-3-карбонову кислоту (25 мг, 66 мкмоль; Приклад 236, стадія 3) та 1-метилпіперидин-3-іламіну дигідрохлорид (12 мг, 66 мкмоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (11 мг, 33 %).

MS: M = 477,3 (M+H)⁺

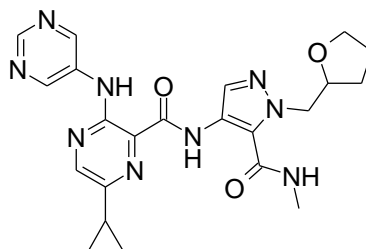
Приклад 242: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл]амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}-2-метил-2H-піразол-3-карбонову кислоту (25 мг, 66 мкмоль; Приклад 236, стадія 3) та 1-метилпіперидин-4-іламін (10 мг, 85 мкмоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (17 мг, 50 %).

MS: M = 477,2 (M+H)⁺

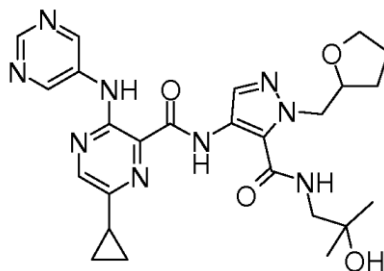
Приклад 243: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-метилкарбамоїл)-1-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-йодометилтетрагідрофурану на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 462,3 (M-H)⁻

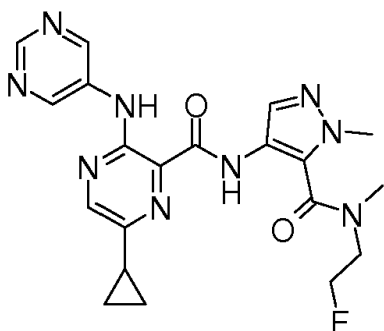
Приклад 244: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-йодометилтетрагідрофурану на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

5 MS: $M = 520,3$ ($M-H$)⁻

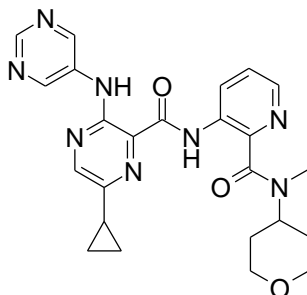
Приклад 245: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {5-[(2-фторетил)метилкарбамоїл]-1-метил-1H-піразол-4-іл}амід



10 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-фтор-N-метилетанаміну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 438,2$ ($M-H$)⁻

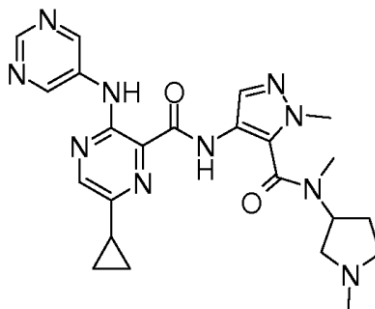
Приклад 246: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[метил(тетрагідропіран-4-іл)карбамоїл]піридин-3-іл}амід



15 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполуку, зазначену в заголовку, одержали, використовуючи 3-амінопіколінову кислоту та N-метилтетрагідро-2H-піран-4-аміну гідрохлорид на першій стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 236,2$ ($M+H$)⁺

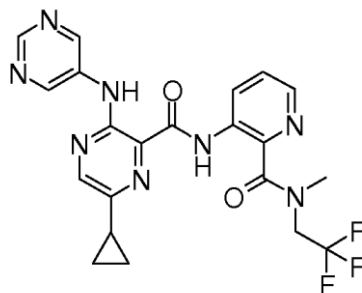
20 Приклад 247: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[метил-(1-метилпіролідин-3-іл)карбамоїл]-1H-піразол-4-іл}амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2Н-піразол-3-карбонову кислоту (25 мг, 66 мкмоль; Приклад 236, стадія 3) та N,1-диметилпіролідин-3-іламін (10 мг, 85 мкмоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (12 мг, 35 %).

MS: M = 477,3 (M+H)⁺

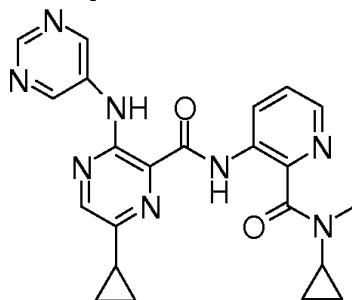
Приклад 248: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[метил-(2,2,2-трифторетил)карбамоїл]піридин-3-іл}амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполуку, зазначену в заголовку, одержали, використовуючи 3-амінопіколінову кислоту та 2,2,2-трифтор-N-метилетанаміну гідрохлорид на першій стадії. Жовтий осад.

MS: M = 234,1 (M+H)⁺

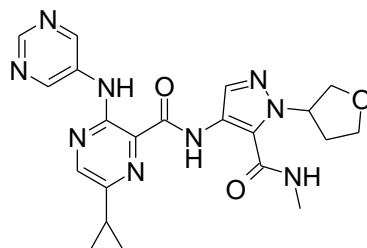
Приклад 249: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(циклопропілметилкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполуку, зазначену в заголовку, одержали, використовуючи 3-амінопіколінову кислоту та N-метилциклопропанаміноксалат на першій стадії. Жовтий осад.

MS: M = 234,1 (M+H)⁺

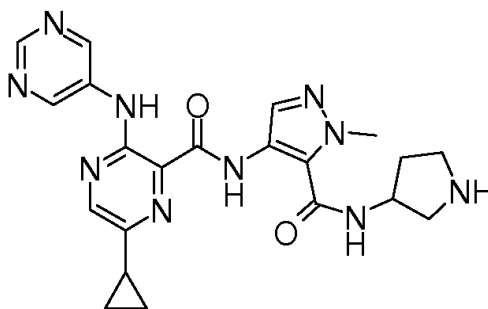
Приклад 250: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-метилкарбамоїл-1-(тетрагідрофуран-3-іл)-1Н-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням тетрагідрофуран-3-ілу трифторметансульфонату на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 448,2 (M-H)⁻

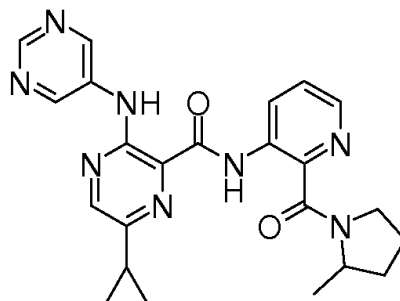
Приклад 251: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(піролідин-3-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]амід



Розчин 3-[(4-{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}-2-метил-2H-піразол-3-карбоніл)аміно]піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (38 мг, 69 мкмоль; Приклад 236) в 1,4-діоксані (0,38 мл) обробили HCl в діоксані (4M; 380 мкл, 1,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Преципітат відфільтрували та висушили, одержавши продукт у вигляді жовтого осаду (25 мг, 75 %).

MS: M = 449,3 (M+H)⁺

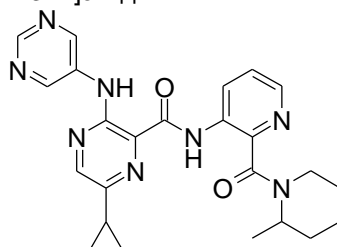
Приклад 252: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-метилпіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполуку, зазначену в заголовку, одержали, використовуючи 3-амінопіколінову кислоту та 2-метилпіролідин на першій стадії. Жовтий осад.

MS: M = 445,4 (M+H)⁺

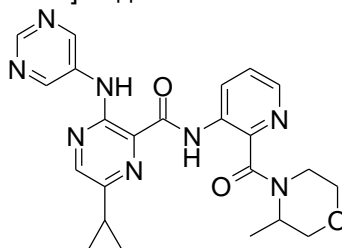
Приклад 253: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-метилпіперидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполуку, зазначену в заголовку, одержали, використовуючи 3-амінопіколінову кислоту та 2-метилпіперидин на першій стадії. Жовтий осад.

MS: M = 449,4 (M+H)⁺

Приклад 254: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(3-метилморфолін-4-карбоніл)піридин-3-іл]амід

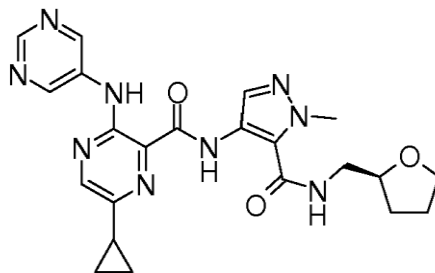


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполуку, зазначену в заголовку, одержали, використовуючи 3-амінопіколінову кислоту та 3-метилморфолін на першій стадії. Жовтий осад.

MS: M = 461,4 (M+H)⁺

Приклад 255: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-

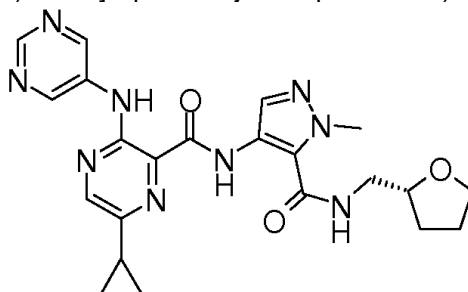
5-[[*(S)*-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]карбамоїл]-1H-піразол-4-іл)амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2H-піразол-3-карбонову кислоту (30 мг, 79 мкмоль; Приклад 236, стадія 3) та (*S*)-(тетрагідрофуран-2-іл)метанамін (15 мкл, 142 мкмоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (31 мг, 84 %).

MS: M = 464,3 (M+H)⁺

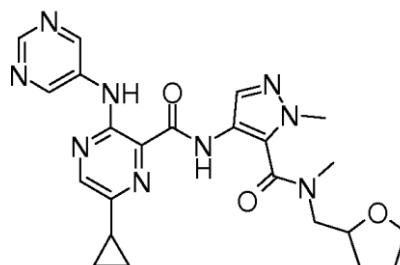
Приклад 256: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[[*(R)*-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]карбамоїл]-1H-піразол-4-іл)амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2H-піразол-3-карбонову кислоту (30 мг, 79 мкмоль; Приклад 236, стадія 3) та (*R*)-(тетрагідрофуран-2-іл)метанамін (15 мкл, 142 мкмоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (35 мг, 96 %).

MS: M = 464,3 (M+H)⁺

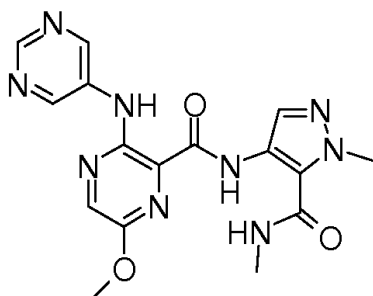
Приклад 257: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[метил(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням N-метил-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 476,2 (M-H)⁻

Приклад 258: 6-Метокси-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: Метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-метоксипіразин-2-карбоксилат

До розчину метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-бромпіразин-2-карбоксилату (500 мг, 1,16 ммоль; Приклад А-10, стадія 1) в MeOH (10 мл) додали метоксид натрію (30%; 280 мкл, 1,5 ммоль) при кімнатній температурі та продовжили перемішування при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш влили в етилацетат (75 мл) та екстрагували гідросульфатом калію (10%). Органічну фазу промили водою та сольовим розчином і водні шари зворотно екстрагували етилацетатом. Органічні шари висушили та випарили і одержали продукт після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді безбарвного осаду (320 мг, 71 %).

MS: M = 284,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 3-Аміно-6-метоксипіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-метоксипіразин-2-карбоксилат (140 мг, 0,36 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі А-12, стадія 3, без хроматографічної очистки у вигляді жовтого осаду (65 мг, 97 %).

MS: M = 184,1 (M+H)⁺

Стадія 3: 6-Метокси-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Суміш 3-аміно-6-метоксипіразин-2-карбонової кислоти метилового ефіру (65 мг, 355 мкмоль), 5-бромпіридину (84,6 мг, 532 мкмоль) та карбонату цезію (162 мг, 497 мкмоль) в діоксані (1,5 мл) обробили трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) хлороформним аддуктом (36,7 мг, 35,5 мкмоль) та ксантфосом (67,8 мг, 117 мкмоль) в атмосфері аргону і реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 16 год. Після вистигання до кімнатної температури, реакційну суміш розбавили сумішшю ацетонітрил/вода. Преципітований осад відсмоктали, промили сумішшю ацетонітрил/вода, ТГФ та MeOH і висушили, одержавши продукт у вигляді жовтого осаду (57 мг, 55,3 %).

MS: M = 262,2 (M+H)⁺

Стадія 4: 6-Метокси-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонова кислота

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 6-метокси-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (55 мг, 0,19 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі А-11, у вигляді жовтого осаду (52 мг, 99 %).

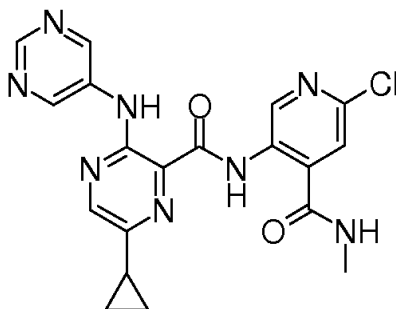
MS: M = 246,3 (M-H)⁻

Стадія 5: 6-Метокси-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 6-метокси-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонову кислоту (50 мг, 0,18 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (36 мг, 0,23 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (16 мг, 22 %).

MS: M = 384,2 (M+H)⁺

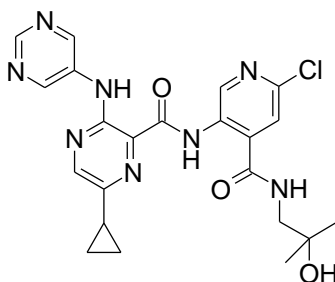
Приклад 259: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-хлор-4-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 5-аміно-2-хлорізонікотинової кислоти та метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

5 MS: $M = 423,0$ ($M-H$)⁻

Приклад 260: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [6-хлор-4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід

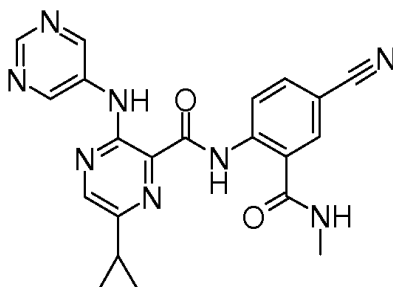


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 5-аміно-2-хлорізонікотинової кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1. Жовтий осад.

10

MS: $M = 481,1$ ($M-H$)⁻

Приклад 261: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-ціано-2-метилкарбамоїлфеніл)амід



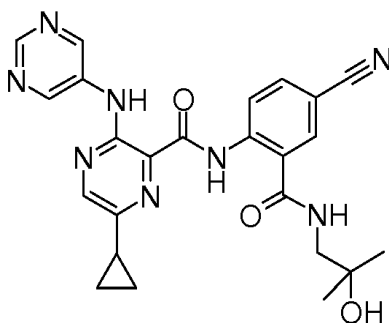
15

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-аміно-5-ціанобензойної кислоти та метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 413,1$ ($M-H$)⁻

Приклад 262: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-ціано-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід

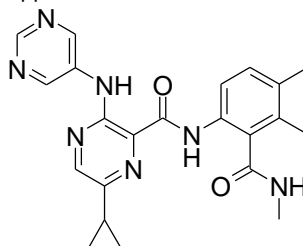
20



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-аміно-5-ціанобензойної кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1. Жовтий осад.

MS: M = 481,1 (M-H)⁺

5 Приклад 263: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3,4-диметил-2-метилкарбамоїлфеніл)амід



Стадія 1: Метил-6-(6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамідо)-2,3-диметилбензоат

10 Відповідно до способу, описаного на стадії 6 прикладу 64, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з А-11 та метил-6-аміно-2,3-диметилбензоату. Жовтий осад.

MS: M = 419,3 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2,3-диметилбензойна кислота

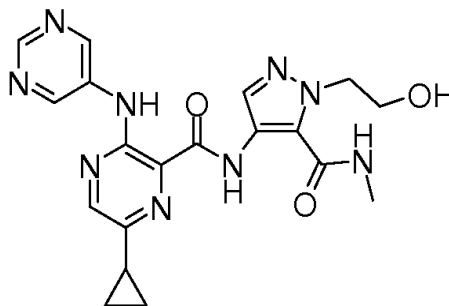
15 До розчину метил-6-(6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамідо)-2,3-диметилбензоату (0,05 г, 119 мкмоль) в піридині (1 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону додали йодид літію (125 мг, 932 мкмоль). Суміш нагрівали при 100° протягом 16 год. Розчинник випарили. Сировий продукт безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 3: 6-Циклопропіл-N-(3,4-диметил-2-(метилкарбамоїл)феніл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід

20 Відповідно до способу, описаного на стадії 3 прикладу 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією неочищеної 6-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2,3-диметилбензойної кислоти з метиламіну гідрохлоридом. Жовтий осад.

MS: M = 418,3 (M+H)⁺

25 Приклад 264: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-(2-гідроксіетил)-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл]амід



Стадія 1: 6-Циклопропіл-N-(5-(метилкарбамоїл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етил)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід

30 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-(2-бромоетокси)тетрагідро-2H-пірану на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

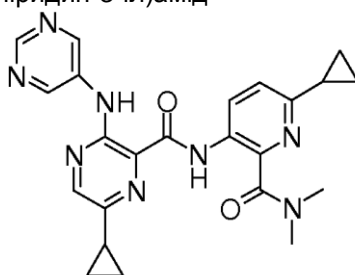
MS: M = 508,3 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-(2-гідроксіетил)-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл]амід

35 До суспензії 6-циклопропіл-N-(5-(метилкарбамоїл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етил)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду (0,07 г, 138 мкмоль, екв: 1,00) при кімнатній температурі в атмосфері аргону в MeOH (2,7 мл) додали каталітичну кількість пара-толуолсульфонової кислоти. Суміш перемішували при 70° протягом 1 год. Розчинник випарили. Залишок розчинили в дихлорметані, потім промили водою. Органічний шар висушили над MgSO₄, відфільтрували та випарили. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта дихлорметан/MeOH з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (53 мг, 91%), у вигляді жовтого осаду.

MS: $M = 424,1 (M+H)^+$

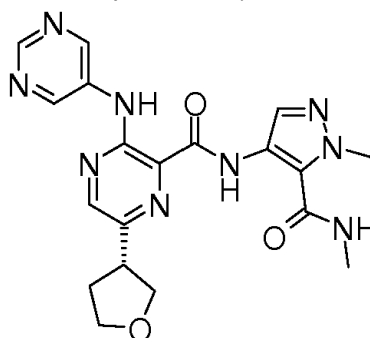
Приклад 265: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-циклопропіл-2-диметилкарбамоїлпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, етил-3-аміно-6-циклопропілпіколінат (Приклад А-1, стадія 1) перетворювали на сполуку, зазначену в заголовку, з використанням на останній стадії диметиламіну гідрохлориду. Жовтий осад.

MS: $M = 443,2 (M-H)^-$

Приклад 266: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(R)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 3-Аміно-6-(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Продукт одержали разом з його енантіомером, використовуючи як вихідну сполуку 3-аміно-6-(фуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (1,7 г, 7,76 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-16, стадія 2, після очистки хіральною препаративною ВЕРХ з використанням колонки Chiralpak AD та градієнта EtOH/гептан у вигляді світло-жовтого осаду (118 мг, 6,75 %).

MS: $M = 224,1 (M+H)^+$

Стадія 2: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-аміно-6-(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (110 мг, 0,49 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі А-16, стадія 3, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді світло-жовтого осаду (23 мг, 15 %)

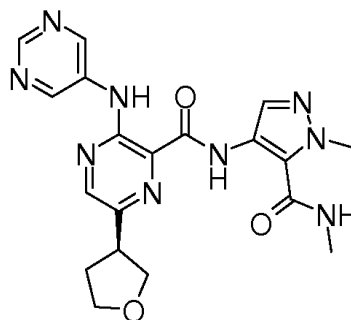
MS: $M = 302,1 (M+H)^+$

Стадія 3: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(R)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(R)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (23 мг, 76 мкмоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (35 мг, 228 мкмоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 104, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (23 мг, 70 %).

MS: $M = 424,2 (M+H)^+$

Приклад 267: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(S)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 3-Аміно-6-(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Продукт одержали разом з його енантіомером, використовуючи як вихідну сполуку 3-аміно-6-(фуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (1,7 г, 7,76 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі A-16, стадія 2, після очистки хіральною препаративною ВЕРХ з використанням колонки Chiralpak AD та градієнта EtOH/гептан у вигляді світло-жовтого осаду (116 мг, 6,6 %).

MS: M = 224,1 (M+H)⁺

Стадія 2: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-аміно-6-(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (110 мг, 0,49 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі A-16, стадія 3, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді світло-жовтого осаду (54 мг, 36 %)

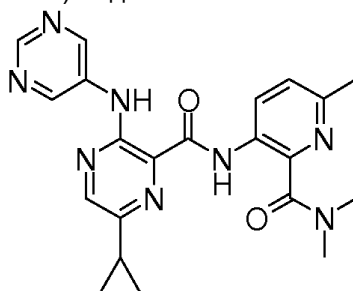
MS: M = 302,1 (M+H)⁺

Стадія 3: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(S)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(S)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (30 мг, 0,1 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (46 мг, 0,3 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 104, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (28 мг, 66 %).

MS: M = 424,2 (M+H)⁺

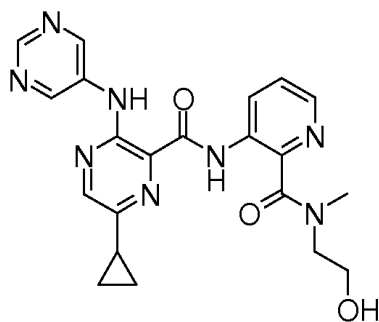
Приклад 268: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-6-метилпіридин-3-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-аміно-6-метилпіридин-2-карбонової кислоти етилового ефіру (CAS 908832-89-3) на стадії 1 та диметиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 417,3 (M-H)⁻

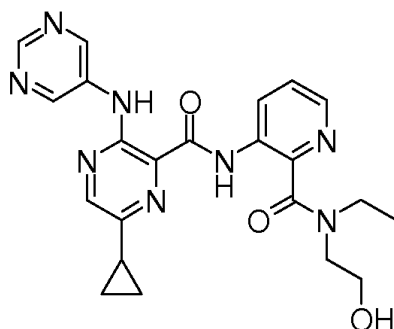
Приклад 269: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[(2-гідроксіетил)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та 2-(метиламіно)етанолу на стадії 1.

MS: $M = 435,3 (M+H)^+$

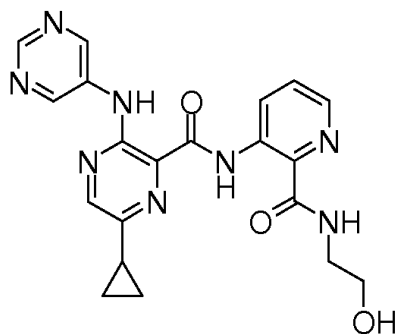
5 Приклад 270: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[етил-(2-гідроксіетил)карбамоїл]піридин-3-іл}амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та 2-(етиламіно)етанолу на стадії 1.

10 MS: $M = 449,3 (M+H)^+$

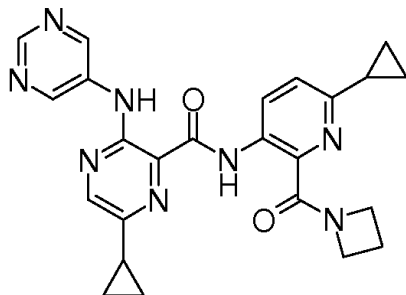
Приклад 271: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідроксіетилкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та 2-аміноетанолу на стадії 1.

15 MS: $M = 421,1 (M+H)^+$

Приклад 272: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-6-циклопропілпіридин-3-іл]амід

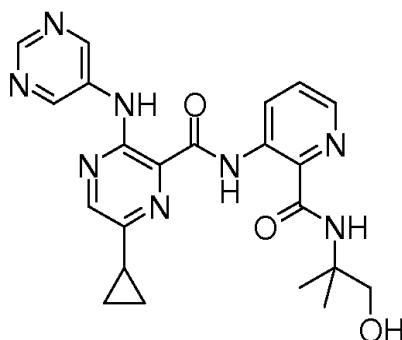


20 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, етил-3-аміно-6-циклопропілпіколінат

(Приклад А-1, стадія 1) перетворювали на сполуку, зазначену в заголовку, з використанням азетидину на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 457,3 (M+H)⁺

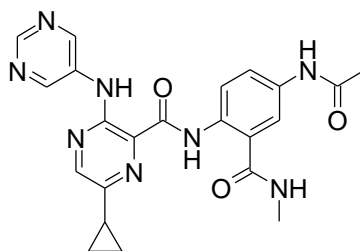
5 Приклад 273: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-1,1-диметилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та 2-аміно-2-метилпропан-1-олу на стадії 1.

10 MS: M = 449,2 (M+H)⁺

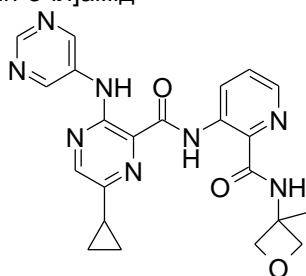
Приклад 274: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-ацетиламіно-2-метилкарбамоїлфеніл)амід



15 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією проміжної сполуки А-11 та метил-5-ацетамідо-2-амінобензоату (CAS 54002-34-5) на стадії 1 та з використанням метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 448,2 (M+H)⁺

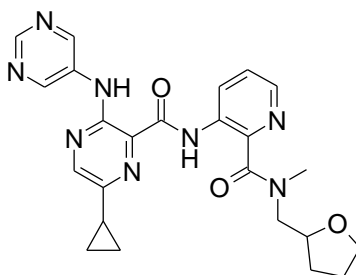
20 Приклад 275: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(3-метилоксетан-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та 3-метилоксетан-3-аміну на стадії 1.

MS: M = 447,3 (M+H)⁺

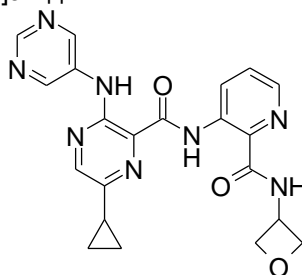
25 Приклад 276: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {2-[метил(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]піридин-3-іл}амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням етил-3-амінопіколілату на стадії 1 та етил-3-амінопіколілату на останній стадії.

MS: M = 406,4 (M+H)⁺

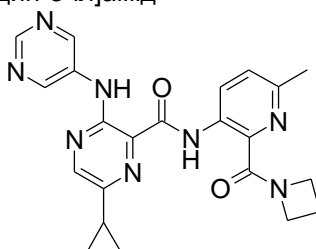
5 Приклад 277: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(оксетан-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 97, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-амінопіколінової кислоти та оксетан-3-аміну гідрохлориду на стадії 1.

MS: M = 433,3 (M+H)⁺

10 Приклад 278: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-6-метилпіридин-3-іл]амід



Стадія 1: (3-Аміно-6-метилпіридин-2-іл)азетидин-1-ілметанон

15 До перемішуваної суміші 3-аміно-6-метилпіколінової кислоти (525 мг, 2,17 ммоль) та азетидину (124 мг, 146 мкл, 2,17 ммоль) при кімнатній температурі в ТГФ (15 мл) в атмосфері аргону додали НАТУ (1,65 г, 4,35 ммоль) та 4-метилморфолін (719 мкл, 6,52 ммоль). Суміш нагрівали до 70 °С протягом ночі, потім охолодили до кімнатної температури та сконцентрували. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта н-гептан/EtOAc з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (272 мг, 65%) у вигляді сіро-білого осаду.

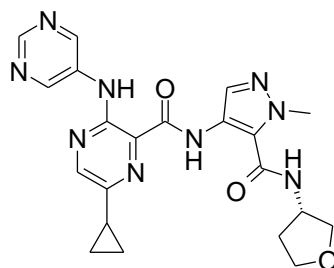
MS: M = 192,2 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-6-метилпіридин-3-іл]амід

25 За аналогією зі способом, описаним на стадії 6 прикладу 64, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією проміжної сполуки А-11 та (3-аміно-6-метилпіридин-2-іл)азетидин-1-ілметанону. Жовтий осад.

MS: M = 431,3 (M-H)⁻

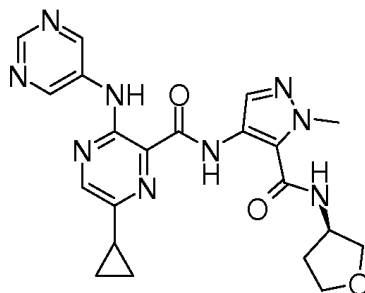
Приклад 279: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл]-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням (S)-тетрагідрофуран-3-аміну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 450,2 (M+H)⁺

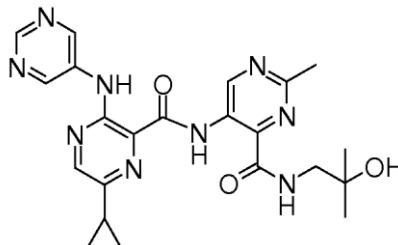
- 5 Приклад 280: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[(R)-(тетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл]-1H-піразол-4-іл}амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 135, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням (R)-тетрагідрофуран-3-амінметансульфонату на останній стадії. Жовтий осад.

MS: M = 450,2 (M+H)⁺

- 10 Приклад 281: 5-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід



- 15 Стадія 1: 5-Бром-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-метилпіримідин-4-карбоксамід
Сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням способу, описаного на стадії 3 прикладу 99, взаємодією 5-бром-2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу. Масло.

MS: M = 285,7 (M+H)⁺

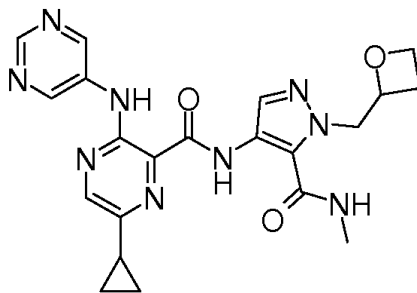
- 20 Стадія 2: 5-Аміно-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-метилпіримідин-4-карбоксамід
Відповідно до способу, описаного на стадіях 1 та 2 прикладу 209, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 5-бром-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-метилпіримідин-4-карбоксаміду з трет-бутилкарбаматом та подальшим відщепленням Вос-групи. Жовта смола.

MS: M = 225,2 (M+H)⁺

- 25 Стадія 3: 5-[[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід
Сполуку, зазначену в заголовку, одержали згідно зі способом, описаним на стадії 6 прикладу 64. Жовтий осад.

MS: M = 464,3 (M+H)⁺

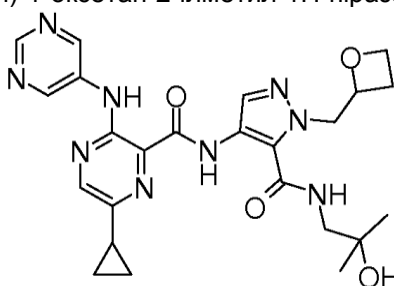
- 30 Приклад 282: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-метилкарбамоїл-1-оксетан-2-ілметил-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-(йодометил)оксетану на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

5 MS: $M = 450,3 (M+H)^+$

Приклад 283: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-оксетан-2-ілметил-1H-піразол-4-іл]амід

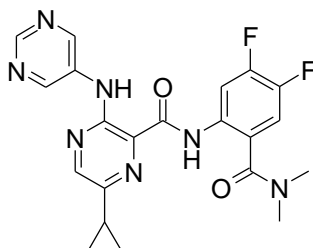


10 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-(йодометил)оксетану на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 508,3 (M+H)^+$

Приклад 284: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-4,5-дифторфеніл)амід

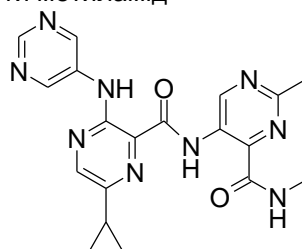
15



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією проміжної сполуки A-11 та метил-2-аміно-4,5-дифторбензоату на стадії 1 та з використанням диметиламіно гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 440,1 (M+H)^+$

20 Приклад 285: 5-{[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}-2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти метиламід

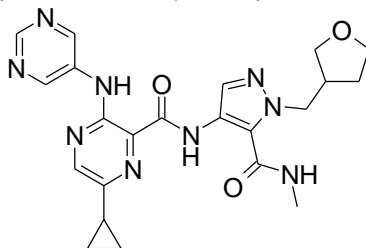


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 281, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 440,1 (M+H)^+$

25 Приклад 286: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-

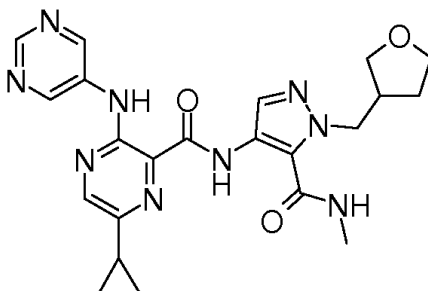
метилкарбамоїл-1-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-1H-піразол-4-іл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-(йодометил)тетрагідрофурану на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

5 MS: $M = 464,3 (M+H)^+$

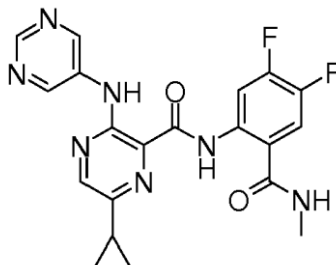
Приклад 287: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-1H-піразол-4-іл]амід



10 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 132, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 3-(йодометил)тетрагідрофурану на стадії 1 та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 522,4 (M+H)^+$

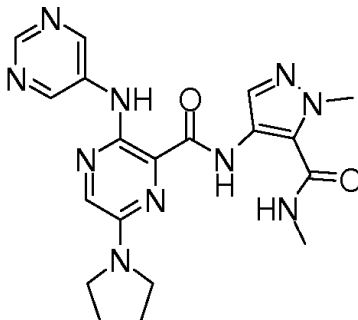
Приклад 288: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4,5-дифтор-2-метилкарбамоїлфеніл)амід



15 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією проміжної сполуки A-11 та метил-2-аміно-4,5-дифторбензоату на стадії 1 та з використанням метиламіну гідрохлориду на останній стадії. Жовтий осад.

MS: $M = 426,1 (M+H)^+$

20 Приклад 289: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-піролідин-1-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: Метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-піролідин-1-ілпіразин-2-карбоксилат

25 До попередньо висушеної колби помістили бромід міді(І) (0,35 мг, 2,89 мкмоль), (R)-(+)-1,1'-би-2-нафтол (1,66 мг, 5,78 мкмоль) та карбонат цезію (113 мг, 347 мкмоль) в атмосфері аргону.

Додали ДМФ (0,5 мл), метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-бромпіразин-2-карбоксилат (50 мг, 116 мкмоль) та піролідін (14,3 мкл, 174 мкмоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Реакційну суміш влили у воду (10 мл) та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили, випарили та

5 очистили хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат, одержавши продукт у вигляді жовтого осаду (37 мг, 68 %).

MS: $M = 423,3 (M+H)^+$

Стадія 2: 3-Аміно-6-піролідін-1-ілпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-піролідін-1-ілпіразин-2-карбоксилат (167 мг, 0,39 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-12, стадія 3, без хроматографічної очистки, у вигляді

10 оранжевого осаду (87 мг, 99 %).

MS: $M = 223,2 (M+H)^+$

Стадія 3: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-піролідін-1-ілпіразин-2-карбонової кислоти метиловий

15 ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-аміно-6-піролідін-1-ілпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (85 мг, 0,38 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 258, стадія 3, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді оранжевого осаду (90 мг, 70 %).

MS: $M = 301,3 (M+H)^+$

Стадія 4: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-піролідін-1-ілпіразин-2-карбонова кислота

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-(піримідин-5-іламіно)-6-піролідін-1-ілпіразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (87 мг, 0,29 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-11, у вигляді жовтого осаду (80 мг, 87 %).

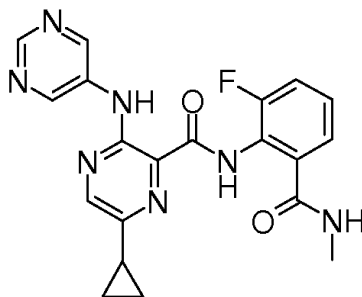
25 Стадія 5: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-піролідін-1-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоіл-1Н-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-(піримідин-5-іламіно)-6-піролідін-1-ілпіразин-2-карбонову кислоту (30 мг, 94 мкмоль) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (19 мг, 123 мкмоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія

30 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (10 мг, 26 %).

MS: $M = 423,3 (M+H)^+$

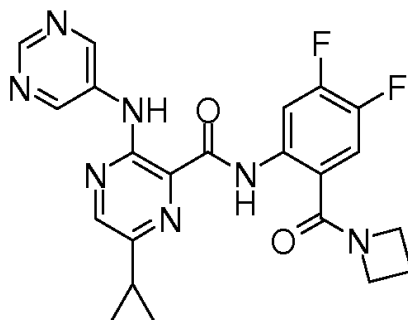
Приклад 290: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-фтор-6-метилкарбамоілфеніл)амід



35 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-аміно-3-фторбензойної кислоти та метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 408,4 (M+H)^+$

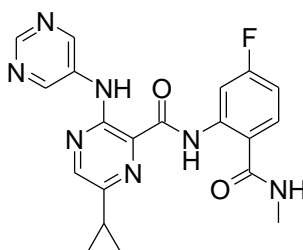
40 Приклад 291: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-4,5-дифторфеніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією метил-2-аміно-4,5-дифторбензоату та азетидину на стадії 1. Жовтий осад.

5 MS: $M = 452,2 (M+H)^+$

Приклад 292: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-фтор-2-метилкарбамоїлфеніл)амід

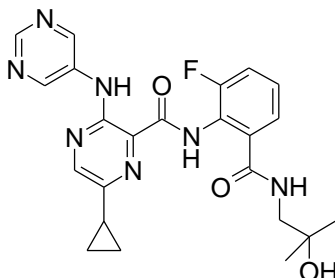


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-4-фторбензойної кислоти та метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

10

MS: $M = 408,4 (M+H)^+$

Приклад 293: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-фтор-6-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід

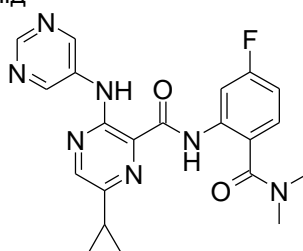


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана з використанням 2-аміно-3-фторбензойної кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1. Жовтий осад.

15

MS: $M = 466,3 (M+H)^+$

Приклад 294: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-5-фторфеніл)амід

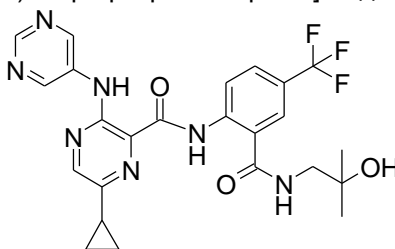


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-4-фторбензойної кислоти та диметиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

20

MS: $M = 422,2 (M+H)^+$

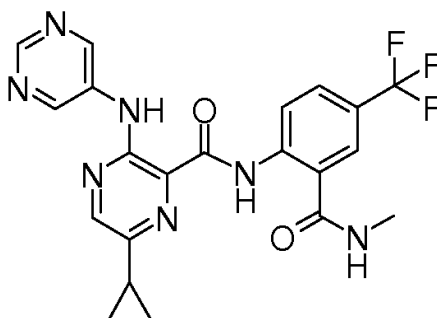
Приклад 295: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-4-трифторметилфеніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-5-(трифторметил)бензойної кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1. Жовтий осад.

MS: M = 516,4 (M+H)⁺

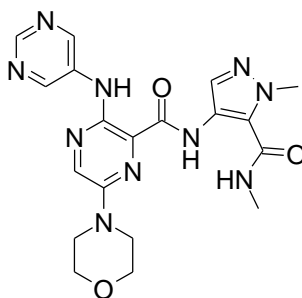
Приклад 296: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-метилкарбамоїл-4-трифторметилфеніл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-5-(трифторметил)бензойної кислоти та метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

MS: M = 458,3 (M+H)⁺

Приклад 297: 6-Морфолін-4-іл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-

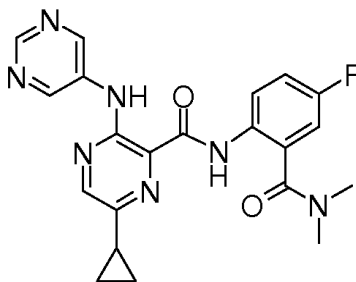


5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 289, продукт одержали у вигляді жовтого осаду шляхом використання морфоліну на стадії 1.

MS: M = 439,4 (M+H)⁺

Приклад 298: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-4-фторфеніл)амід

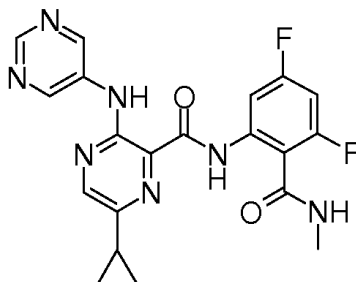


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була

одержана взаємодією 2-аміно-5-фторбензойної кислоти та диметиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 422,2 (M+H)^+$

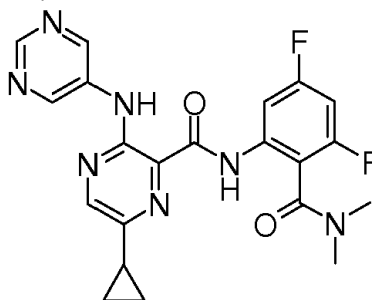
Приклад 299: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3,5-дифтор-2-метилкарбамоїлфеніл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-4,6-дифторбензойної кислоти та метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 426,2 (M+H)^+$

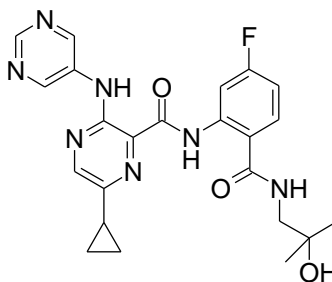
Приклад 300: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-3,5-дифторфеніл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-4,6-дифторбензойної кислоти та диметиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 440,3 (M+H)^+$

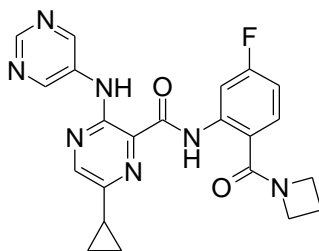
Приклад 301: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-фтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-4-фторбензойної кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 466,2 (M+H)^+$

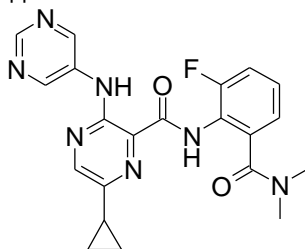
Приклад 302: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-5-фторфеніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-4-фторбензойної кислоти та азетидину на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 434,3$ ($M+H$)⁺

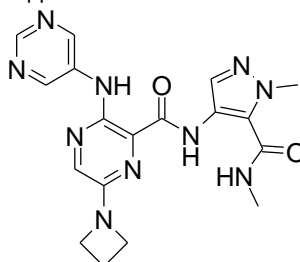
5 Приклад 303: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-6-фторфеніл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-3-фторбензойної кислоти та диметиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 422,3$ ($M+H$)⁺

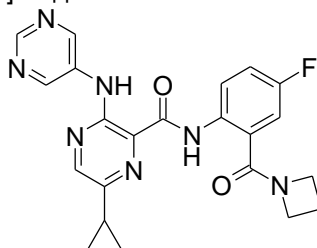
10 Приклад 304: 6-Азетидин-1-іл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 289, продукт одержали у вигляді світло-жовтого осаду шляхом використання азетидину на стадії 1.

MS: $M = 409,3$ ($M+H$)⁺

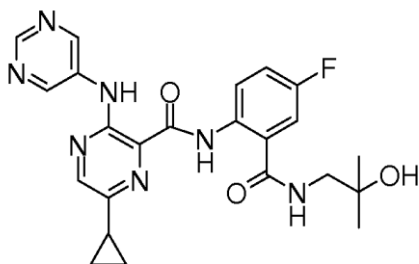
15 Приклад 305: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-4-фторфеніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-5-фторбензойної кислоти та азетидину на стадії 1. Жовтий осад.

MS: $M = 434,4$ ($M+H$)⁺

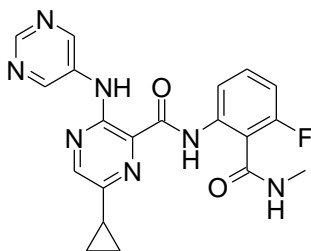
20 Приклад 306: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-фтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-5-фторбензойної кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1. Жовтий порошок.

5 MS: $M = 466,2 (M+H)^+$

Приклад 307: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3-фтор-2-



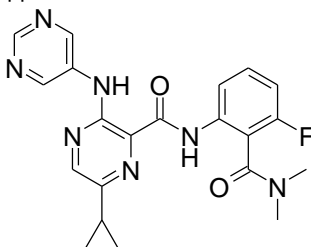
метилкарбамоїлфеніл)амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-6-фторбензойної кислоти та метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий порошок.

10

MS: $M = 408,3 (M+H)^+$

Приклад 308: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-3-фторфеніл)амід

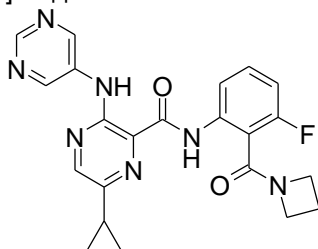


Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-6-фторбензойної кислоти та диметиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий порошок.

15

MS: $M = 422,1 (M+H)^+$

Приклад 309: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-3-фторфеніл]амід



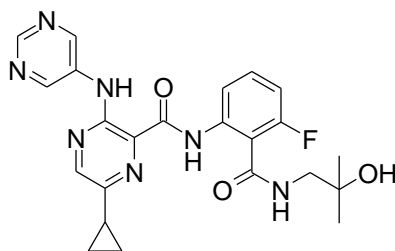
Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-6-фторбензойної кислоти та азетидину на стадії 1. Жовтий порошок.

20

MS: $M = 434,3 (M+H)^+$

Приклад 310: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [3-фтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід

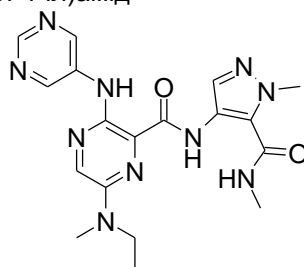
25



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-6-фторбензойної кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: $M = 466,2 (M+H)^+$

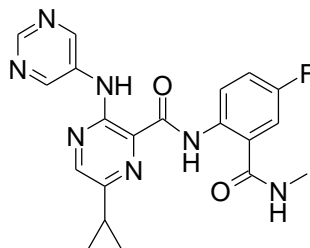
- 5 Приклад 311: 6-(Етилметиламіно)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 289, продукт одержали у вигляді світло-жовтого осаду шляхом використання N-метилетиламіну на стадії 1.

MS: $M = 411,3 (M+H)^+$

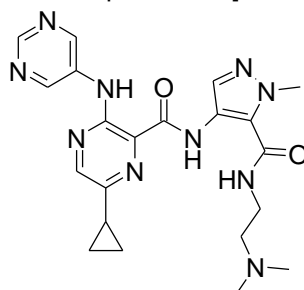
- 10 Приклад 312: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (4-фтор-2-метилкарбамоїлфеніл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-5-фторбензойної кислоти та метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: $M = 408,3 (M+H)^+$

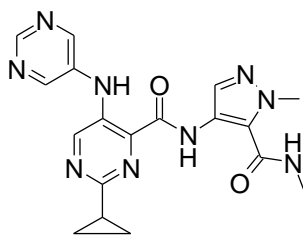
- 15 Приклад 313: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-диметиламіноетилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2H-піразол-3-карбонову кислоту (30 мг, 79 мкмоль; Приклад 236, стадія 3) та N,N-диметилен-1,2-діамін (11 мкл, 100 мкмоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (10 мг, 28 %).

MS: $M = 451,2 (M+H)^+$

- 20 Приклад 314: 2-Циклопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 2-Циклопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонова кислота

Суспензію проміжної сполуки А-5 (75 мг, 0,28 ммоль) в етанолі (2 мл) обробили NaOH (1М, 0,55 мл, 551 мкмоль) в атмосфері аргону і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 год. Додали HCl (1н., 0,55 мл) і реакційну суміш влили в дихлорметан (5 мл) та розділили. Органічний шар висушили та випарили, одержавши продукт у вигляді жовтого осаду (35 мг, 49 %).

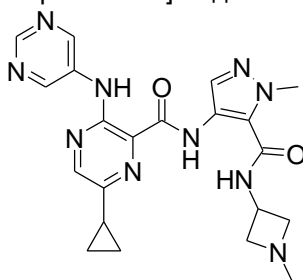
MS: M = 256,1 (M-H)⁻

Стадія 2: 2-Циклопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 2-циклопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонову кислоту (35 мг, 135 мкмоль) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (25 мг, 163 мкмоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді світло-жовтого осаду (22 мг, 41 %).

MS: M = 394,2 (M+H)⁺

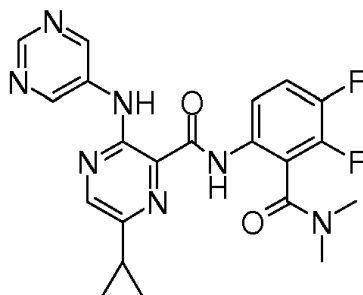
Приклад 315: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(1-метилазетидин-3-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}-2-метил-2Н-піразол-3-карбонову кислоту (30 мг, 79 мкмоль; Приклад 236, стадія 3) та 1-метилазетидин-3-аміну дигідрохлорид (16 мг, 100 мкмоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (11 мг, 31 %).

MS: M = 449,3 (M+H)⁺

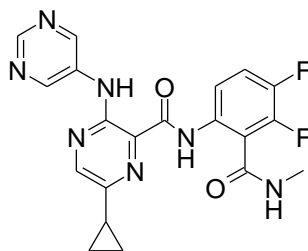
Приклад 316: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-диметилкарбамоїл-3,4-дифторфеніл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-5,6-дифторбензойної кислоти та диметиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: M = 440,2 (M+H)⁺

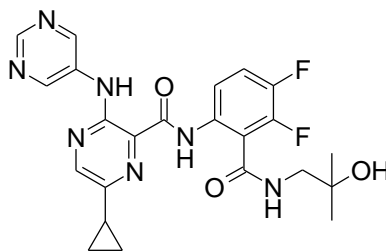
Приклад 317: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (3,4-дифтор-2-метилкарбамоїлфеніл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-5,6-дифторбензойної кислоти та метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: $M = 426,1 (M+H)^+$

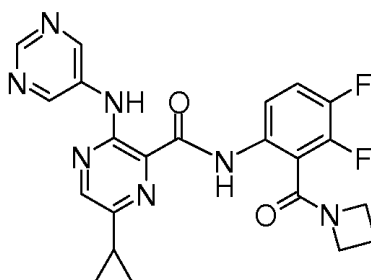
5 Приклад 318: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [3,4-дифтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-5,6-дифторбензойної кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: $M = 484,3 (M+H)^+$

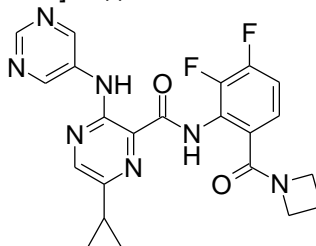
10 Приклад 319: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-3,4-дифторфеніл]амід



15 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-5,6-дифторбензойної кислоти та азетидину на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: $M = 452,2 (M+H)^+$

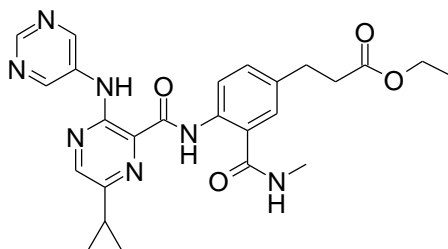
Приклад 320: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [6-(азетидин-1-карбоніл)-2,3-дифторфеніл]амід



20 Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-3,4-дифторбензойної кислоти та азетидину на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: $M = 452,2 (M+H)^+$

25 Приклад 321: 3-(4-([6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно)-3-метилкарбамоїлфеніл)пропіонової кислоти етиловий ефір



Стадія 1: 5-Бром-N-метил-2-нітробензамід

Відповідно до способу, описаного на стадії 1 прикладу 111, сполука, зазначена в заголовку, була одержана сполученням 5-бром-2-нітробензойної кислоти та метиламіну гідрохлориду. Сіро-білий осад.

5 Стадія 2: (Е)-Етил-3-(3-(метилкарбамоїл)-4-нітрофеніл)акрилат

Суміш 5-бром-N-метил-2-нітробензаміду (1,366 г, 5,27 ммоль) та ацетату натрію (1,08 г, 13,2 ммоль) в ДМФ (6 мл) дегазували та продули аргоном. До данної суміші додали розчин дегазованого ацетату паладію(II) (35,5 мг, 158 мкмоль) та три-о-толілфосфіну (96,3 мг, 316 мкмоль). Одержаний розчин дегазували та продули аргоном з одержанням розчину коричневого кольору, який нагрівали при 130 °С протягом ночі. Реакційну суміш при кімнатній температурі влили в воду (10 мл). Водний розчин екстрагували метиленхлоридом. Органічні шари висушили над MgSO₄. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта гептан/EtOAc з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1,09 г, 75%) у вигляді світло-жовтого осаду.

15 MS: M = 279,0 (M+H)⁺

Стадія 3: Етил-3-(4-аміно-3-(метилкарбамоїл)феніл)пропаноат

До перемішаного розчину (Е)-етил-3-(3-(метилкарбамоїл)-4-нітрофеніл)акрилату (345 мг, 1,24 ммоль) в етанолі (10 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону додали 10% Pd/C (52,8 мг, 496 мкмоль). Суспензію чорного кольору гідрогенізували при нормальному тиску та кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор видалили фільтрацією. Фільтрат сконцентрували. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта метиленхлорид/MeOH з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (175 мг, 57 %), у вигляді білого осаду.

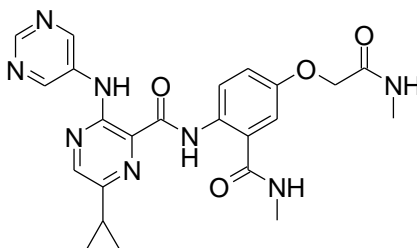
MS: M = 251,2 (M+H)⁺

25 Стадія 4: Етил-3-(4-(6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамідо)-3-(метилкарбамоїл)феніл)пропаноат

Відповідно до способу, описаного на стадії 6 прикладу 64, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією проміжної сполуки А-11 з етил-3-(4-аміно-3-(метилкарбамоїл)феніл)пропаноатом. Жовтий осад.

30 MS: M = 490,4 (M+H)⁺

Приклад 322: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-метилкарбамоїл-4-метилкарбамоїлметоксифеніл)амід



Стадія 1: Метил-2-аміно-5-(2-аміно-2-оксоетокси)бензоат

До суспензії NaH (299 мг, 7,48 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 0° в атмосфері аргону додали метил-2-аміно-5-гідроксибензоат (1,25 г, 7,48 ммоль) та 2-йодацетамід (1,38 г, 7,48 ммоль). Суміш перемішували при 0° протягом 1 год. та при кімнатній температурі протягом ночі. При 0° в реакційну суміш додали воду. Продукт екстрагували EtOAc. Органічні шари висушили над MgSO₄, відфільтрували та сконцентрували. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта метиленхлориду з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (1,03 г, 64%), у вигляді сіро-білого осаду.

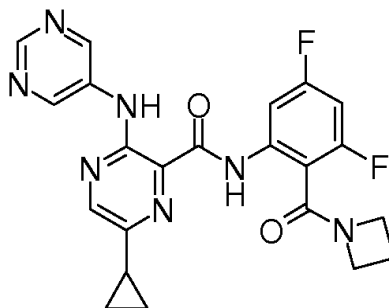
MS: M = 225,0 (M+H)⁺

Стадія 2: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-метилкарбамоїл-4-метилкарбамоїлметоксифеніл)амід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 99, сполука, зазначена в заголовку, була одержана як неочікуваний продукт з використанням проміжної сполуки А-11 та метил-2-аміно-5-(2-аміно-2-оксоетокси)бензоату на стадії 1 та метиламіну гідрохлориду на стадії 3. Жовтий осад.

MS: $M = 477,2$ ($M+H$)⁺

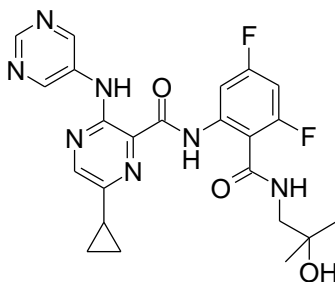
5 Приклад 323: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-3,5-дифторфеніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-4,6-дифторбензойної кислоти та азетидину на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: $M = 450,1$ ($M-H$)⁻

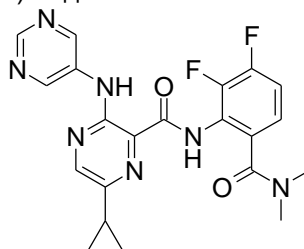
10 Приклад 324: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [3,5-дифтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-4,6-дифторбензойної кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: $M = 482,2$ ($M-H$)⁻

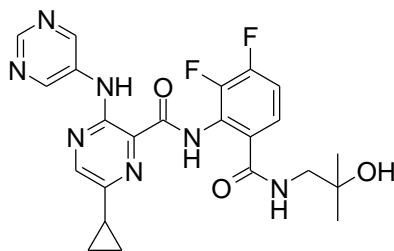
15 Приклад 325: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-диметилкарбамоїл-2,3-дифторфеніл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-3,4-дифторбензойної кислоти та диметилгідрохлориду на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: $M = 440,1$ ($M+H$)⁺

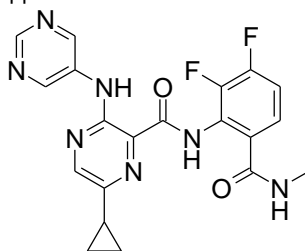
20 Приклад 326: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2,3-дифтор-6-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-3,4-дифторбензойної кислоти та 1-аміно-2-метилпропан-2-олу на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: M = 484,4 (M+H)⁺

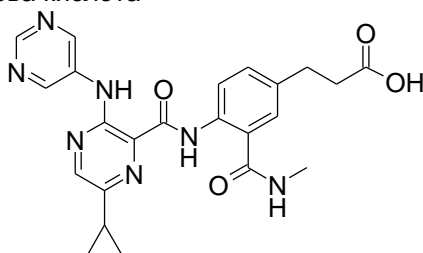
5 Приклад 327: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2,3-дифтор-6-метилкарбамоїлфеніл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією 2-аміно-3,4-дифторбензойної кислоти та метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий порошок.

10 MS: M = 424,1 (M+H)⁺

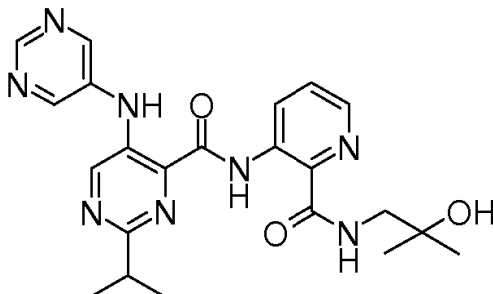
Приклад 328: 3-(4-{[6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}-3-метилкарбамоїлфеніл)пропіонова кислота



За аналогією зі способом, описаним на стадії 2 прикладу 99, 6-аміно-2,3-дифтор-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)бензамід (Приклад 321) перетворювали на сполуку, зазначену в заголовку.

15 MS: M = 460,4 (M-H)⁺

Приклад 329: 2-Ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід

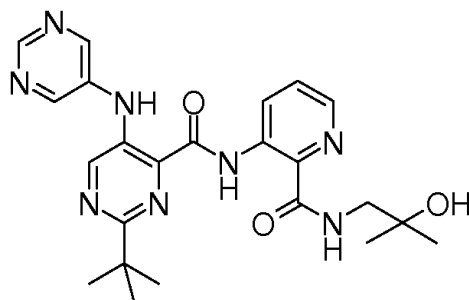


20 Продукт одержали у вигляді жовтого осаду (74 мг, 53 %) після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода та хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат відповідно до способу, описаного в Прикладі 98, використовуючи проміжну сполуку А-15 на 2-ій стадії.

MS: M = 451,3 (M+H)⁺

25 Приклад 330: 2-трет-Бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-

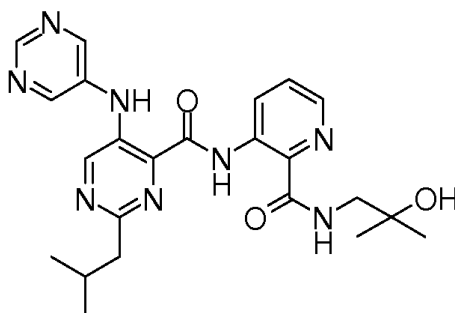
гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Продукт одержали у вигляді жовтого осаду (65 мг, 48 %) після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода відповідно до способу, описаного в Прикладі 98, використовуючи проміжну сполуку А-9 на 2-ій стадії.

MS: M = 465,3 (M+H)⁺

Приклад 331: 2-Ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід



Стадія 1: 2-Ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонова кислота

Продукт одержали у вигляді жовтого осаду (188 мг, 98 %) відповідно до способу, описаного в Прикладі 314, стадія 1, використовуючи як вихідну сполуку проміжну сполуку А-7.

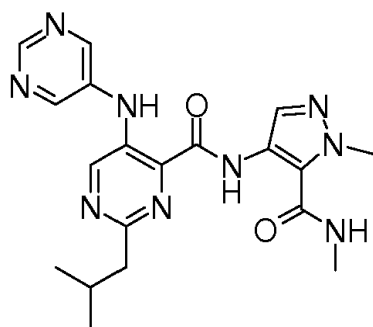
MS: M = 272,2 (M-H)⁻

Стадія 2: 2-Ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]амід

Продукт одержали у вигляді жовтого осаду (63 мг, 62 %) після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода відповідно до способу, описаного в Прикладі 98, використовуючи 2-ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонову кислоту на 2-ій стадії.

MS: M = 465,3 (M+H)⁺

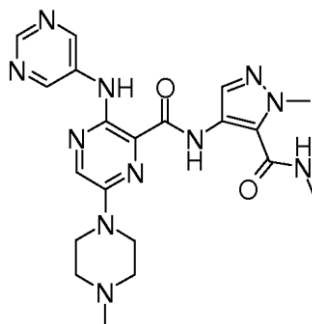
Приклад 332: 2-Ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 2-ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонову кислоту (60 мг, 0,22 ммоль; Приклад 331, стадія 1) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (44 мг, 0,28 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (42 мг, 47 %).

MS: M = 410,3 (M+H)⁺

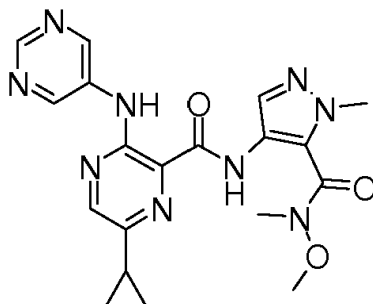
Приклад 333: 4-Метил-5'-(піримідин-5-іламіно)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-6'-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



Відповідно до способу, описаного в Прикладі 289, продукт одержали у вигляді жовтого осаду шляхом використання N-метилпіперазину на стадії 1.

MS: $M = 452,2 (M+H)^+$

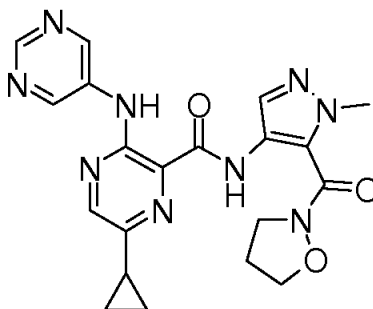
- 5 Приклад 334: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(метоксиметилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



- 10 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}-2-метил-2H-піразол-3-карбонову кислоту (50 мг, 131 мкмоль; Приклад 236, стадія 3) та N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (14 мг, 145 мкмоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтої пени (47 мг, 84 %).

MS: $M = 424,3 (M+H)^+$

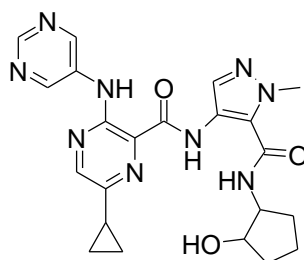
- 15 Приклад 335: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(ізоксазолідин-2-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



- 20 Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}-2-метил-2H-піразол-3-карбонову кислоту (50 мг, 131 мкмоль; Приклад 236, стадія 3) та ізоксазолідину гідрохлорид (17 мг, 145 мкмоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (9 мг, 16 %).

MS: $M = 436,2 (M+H)^+$

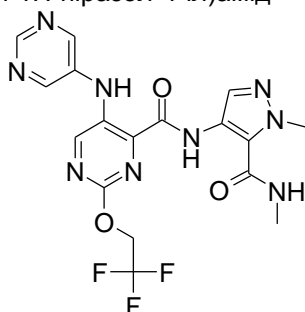
- Приклад 336: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідроксициклопентилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]амід



Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 4-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]-2-метил-2Н-піразол-3-карбонову кислоту (50 мг, 131 мкмоль; Приклад 236, стадія 3) та 2-аміноциклопентанол (15 мг, 140 мкмоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрil/вода, у вигляді жовтого осаду (24 мг, 40 %).

MS: M = 464,3 (M+H)⁺

Приклад 337: 5-(Піримідин-5-іламіно)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 5-Бром-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-карбонової кислоти етиловий ефір

До розчину трифторетоксиду натрію, одержаного з трифторетанолу (2 мл) та гідриду натрію (37 мг, 0,84 ммоль) при 0-5 °С, додали по краплях розчин етил-5-бром-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-карбонової кислоти етилового ефіру (200 мг, 0,65 ммоль; Приклад 126, стадія 1) розчиненого в трифторетанолі (2 мл) при такій самій температурі. Льодяну баню забрали через 15 хв і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш влили в етилацетат (20 мл) та екстрагували гідросульфатом калію (10%, 10 мл). Органічну фазу промили водою та сольовим розчином і водні шари зворотно екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили та випарили і продукт одержали після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді безбарвного масла (186 мг, 87 %).

MS: M = 329,0 (M+H)⁺

Стадія 2: 5-(Піримідин-5-іламіно)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-бром-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-карбонової кислоти етиловий ефір (225 мг, 0,68 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-13, у вигляді жовтого осаду (160 мг, 83 %).

MS: M = 344,2 (M+H)⁺

Стадія 3: 5-(Піримідин-5-іламіно)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-карбонова кислота

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-(піримідин-5-іламіно)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-карбонової кислоти етиловий ефір (160 мг, 0,46 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 314, стадія 1, у вигляді жовтого осаду (145 мг, 99 %).

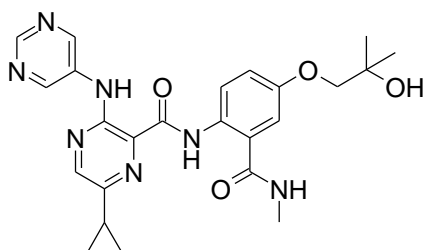
MS: M = 314,0 (M-H)⁻

Стадія 4: 5-(Піримідин-5-іламіно)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-(піримідин-5-іламіно)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-карбонову кислоту (50 мг, 0,16 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (32 мг, 0,21 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (50 мг, 69 %).

MS: M = 452,1 (M+H)⁺

Приклад 338: 6-Циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-метилкарбамоїлфеніл]амід



Стадія 1: Метил-5-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-нітробензоат

Суміш метил-5-гідрокси-2-нітробензоату (0,5 г, 2,54 ммоль), 2,2-диметилоксирану (6,86 мл, 7,61 ммоль), карбонату калію (351 мг, 2,54 ммоль) та моногідрату фосфорнокислого натрію однозаміщеного (350 мг, 2,54 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) та воді (0,6 мл) перемішували при 140° (5 бар) в металевій посудині протягом 6 год. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розбавили водою, екстрагували AcOEt, висушили над MgSO₄, відфільтрували та випарили. Сировий продукт очистили шляхом хроматографії на силікагелі з використанням градієнта метиленхлорид/MeOH з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (200 мг, 29%) у вигляді світло-жовтого в'язкого масла.

MS: M = 270,4 (M+H)⁺

2-Гідрокси-2-метилпропіл-5-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-нітробензоат був одержаний (248 мг, 30%) як другий продукт у вигляді сіро-білого осаду.

MS: M = 345,5 (M+NH₄)⁺

Стадія 2: 5-(2-Гідрокси-2-метилпропокси)-2-нітробензойна кислота

До розчину 2-гідрокси-2-метилпропіл-5-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-нітробензоату (0,24 г, 733 мкмоль) в MeOH (10 мл) при кімнатній температурі додали NaOH 1н. (2,2 мл, 2,2 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додали 2,2 мл 1н. HCl. Розчинники випарили. Залишок розчинили в суміші метиленхлорид/MeOH 9:1 (100 мл), промили 10 мл H₂O, висушили над MgSO₄, відфільтрували та випарили з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (149 мг, 80%), у вигляді сіро-білого осаду.

MS: M = 245,2 (M-H)⁻

Стадія 3: 2-Аміно-5-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензойна кислота

Розчин 5-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-нітробензойної кислоти (0,145 г, 568 мкмоль) в етанолі (5 мл) гідрогенізували при нормальному тиску в присутності 20 мг 10%Pd/C при кімнатній температурі протягом ночі. Каталізатор відфільтрували та промили EtOH. Фільтрат сконцентрували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (127 мг, 99%) у вигляді сіруватої піни.

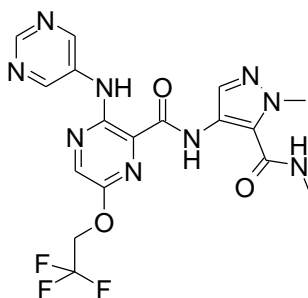
MS: M = 226,2 (M+H)⁺

Стадія 4: 6-Циклопропіл-N-(4-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-(метилкарбамоїл)феніл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамід

Відповідно до способу, описаного в Прикладі 278, сполука, зазначена в заголовку, була одержана взаємодією метиламіну гідрохлориду на стадії 1. Жовтий порошок.

MS: M = 478,0 (M+H)⁺

Приклад 339: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 3-(Біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Суспензію метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-бромпіразин-2-карбоксилату (500 мг, 1,16 ммоль), 2,2,2-трифторетанолу (84 мкл, 1,16 ммоль), карбонату цезію (415 мг, 1,27 ммоль) та безводного ДМСО (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш влили в етилацетат (100 мл) та екстрагували насиченим бікарбонатом натрію (водний розчин). Органічний шар промили водою та сольовим розчином і водні шари зворотно екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили, випарили та одержали продукт

після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді білого осаду (456 мг, 87 %).

MS = 474,1 (M+Na)⁺

Стадія 2: 3-Аміно-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (456 мг, 1,0 ммоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-12, стадія 3, після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді сіро-білого осаду (136 мг, 54 %).

Стадія 3: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-аміно-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (182 мг, 0,72 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі А-1, стадія 2. у вигляді світло-жовтого осаду (126 мг, 53 %).

MS: M = 330,2 (M+H)⁺

Стадія 4: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонова кислота

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти метиловий ефір (122 мг, 0,37 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 314, стадія 1, у вигляді жовтого осаду (115 мг, 98 %).

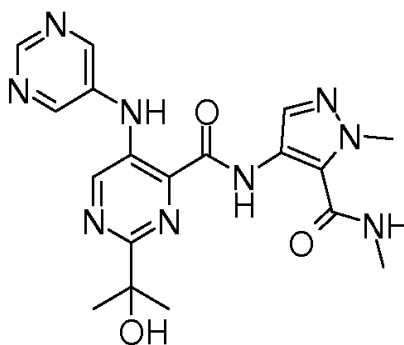
MS: M = 314,0 (M-H)⁻

Стадія 5: 3-(Піримідин-5-іламіно)-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонову кислоту (114 мг, 0,36 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (67 мг, 0,43 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, у вигляді жовтого осаду (92 мг, 56 %).

MS: M = 452,1 (M+H)⁺

Приклад 340: 2-(1-гідрокси-1-метилетил)-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 5-Бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-4-карбонова кислота

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 2-гідрокси-2-метилпропіламідину гідрохлорид (4,34 г, 31,3 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі А-4, стадія 1, у вигляді коричневого в'язкого масла (2,82 г, 70 %).

MS: M = 279,1 (M+NH₃+H)⁺

Стадія 2: 5-Бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-бром-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піримідин-4-карбонову кислоту (150 мг, 0,575 ммоль) та 4-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метиламід (106 мг, 0,69 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі 64, стадія 6, після очистки хроматографією на силікагелі з використанням градієнта гептан/етилацетат у вигляді світло-коричневого воскоподібного осаду (31 мг, 13 %).

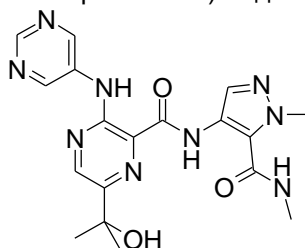
MS: M = 399,0 (M+H)⁺

Стадія 3: 2-(1-Гідрокси-1-метилетил)-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 5-бром-2-(1-гідрокси-1-метилетил)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)амід (26 мг, 66 мкмоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі А-13, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді світло-жовтого осаду (3 мг, 11 %).

MS: M = 412,3 (M+H)⁺

Приклад 341: 6-(1-Гідрокси-1-метилетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід



Стадія 1: 3-(Біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-(2-гідроксипропан-2-іл)піразин-2-карбонової кислоти етиловий ефір

Розчин метил-3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-(проп-1-ен-2-іл)піразин-2-карбоксилату (761 мг, 1,93 ммоль; Приклад А-17, стадія 1), борогідриду тетрабутиламонію (995 мг, 3,87 ммоль), 5,10,15,20-тетрафеніл-21H,23H-порфінмарганцю(III) хлориду (136 мг, 0,19 ммоль) в толуолі (20 мл) та етанолі (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 40 год. з барботуванням реакційної суміші стисненим повітрям. Додали воду (40 мл) і реакційну суміш екстрагували етилацетатом (120 мл). Органічну фазу промили водою та сольовим розчином і водні шари зворотно екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили, випарили та одержали сировий продукт після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта метанол/вода. Метанол випарили та одержану водну суспензію послідовно екстрагували дихлорметаном, висушили та розчинник випарили, одержавши продукт у вигляді зеленого масла (164 мг, 20 %).

MS: M = 448,2 (M+Na)⁺

Стадія 2: 3-Аміно-6-(2-гідроксипропан-2-іл)піразин-2-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-(біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-6-(2-гідроксипропан-2-іл)піразин-2-карбонової кислоти етиловий ефір (160 мг, 0,38 ммоль), відповідно до способу, описаного в Прикладі А-12, стадія 3, та використовували без додаткової очистки на наступній стадії.

MS: M = 226,2 (M+H)⁺

Стадія 3: 6-(2-Гідроксипропан-2-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти етиловий ефір

Продукт одержали, використовуючи як вихідну сполуку 3-аміно-6-(2-гідроксипропан-2-іл)піразин-2-карбонової кислоти етиловий ефір відповідно до способу, описаного в Прикладі А-1, стадія 2, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (9 мг, 8 %).

MS: M = 304,1 (M+H)⁺

Стадія 4: 6-(1-Гідрокси-1-метилетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)амід

Продукт одержали з 6-(2-гідроксипропан-2-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти етилового ефіру (8 мг, 26 мкмоль) та 4-аміно-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти метиламідом (10 мг, 65 мкмоль) відповідно до способу, описаного в Прикладі 104, після очистки препаративною ВЕРХ з використанням градієнта ацетонітрил/вода, у вигляді жовтого осаду (1,6 мг, 15 %).

MS: M = 412,2 (M+H)⁺

Приклад А

Покриті оболонкою таблетки, що містять такі інгредієнти, можуть бути вироблені звичайними способами:

| Інгредієнти | На таблетку | |
|-----------------------------|-------------|----------|
| Серцевина: | | |
| Сполука формули (I) | 10,0 мг | 200,0 мг |
| Мікрокристалічна целюлоза | 23,5 мг | 43,5 мг |
| Лактоза водна | 60,0 мг | 70,0 мг |
| Повідон К30 | 12,5 мг | 15,0 мг |
| Карбоксиметилкромаль натрію | 12,5 мг | 17,0 мг |
| Стеарат магнію | 1,5 мг | 4,5 мг |
| (Вага серцевини) | 120,0 мг | 350,0 мг |
| Оболонка: | | |
| Гідроксипропілметилцелюлоза | 3,5 мг | 7,0 мг |
| Поліетиленгліколь 6000 | 0,8 мг | 1,6 мг |

| | | |
|-----------------------|--------|--------|
| Тальк | 1,3 мг | 2,6 мг |
| Оксид заліза (жовтий) | 0,8 мг | 1,6 мг |
| Діоксид титану | 0,8 мг | 1,6 мг |

Активну речовину просіяли та змішали з мікрокристалічною целюлозою, суміш гранулювали розчином полівінілпіролідону у воді. Гранулят змішали з карбоксиметилкрохмалем натрію та стеаратом магнію і спресували, одержавши серцевини вагою 120 або 350 мг, відповідно.

5 Серцевини покрили водним розчином/суспензією вищезгаданої оболочки.

Приклад В

Капсули, що містять такі інгредієнти, можуть бути вироблені звичайними способами:

| Інгредієнти | На капсулу |
|-----------------------|------------|
| Сполука формули (I) | 25,0 мг |
| Лактоза | 150,0 мг |
| Кукурудзяний крохмаль | 20,0 мг |
| Тальк | 5,0 мг |

Компоненти просіяли та змішали, потім наповнили капсули 2-го розміру.

Приклад С

10 Ін'єкційні розчини можуть мати такий склад:

| Сполука формули (I) | |
|-------------------------------|-----------|
| Поліетиленгліколь 400 | 3,0 мг |
| Оцтова кислота | 150,0 мг |
| Вода для ін'єкційних розчинів | до рН 5,0 |
| | до 1,0 мл |

Активну речовину розчинили в суміші поліетиленгліколю 400 та води для ін'єкцій (частині). Оцтовою кислотою довели рН до 5,0. Об'єм довели до 1,0 мл додаванням решти води. Розчин відфільтрували, наповнили ампули з необхідним надлишком та стерилізували.

Приклад D

15 М'які желатинові капсули, що містять такі інгредієнти, можуть бути вироблені звичайними способами:

| Вміст капсул | |
|--------------------------------------|------------------------|
| Сполука формули (I) | 5,0 мг |
| Жовтий віск | 8,0 мг |
| Гідрогенована соєва олія | 8,0 мг |
| Частково гідрогеновані рослинні олії | 34,0 мг |
| Соєва олія | 110,0 мг |
| Вага вмісту капсули | 165,0 мг |
| Желатинові капсули | |
| Желатин | 75,0 мг |
| Гліцерин 85 % | 32,0 мг |
| Каріон 83 | 8,0 мг (суха речовина) |
| Діоксид титану | 0,4 мг |
| Оксид заліза жовтий | 1,1 мг |

Активну речовину розчинили в теплій розплавленій масі решти інгредієнтів та сумішшю наповнили м'які желатинові капсули придатного розміру. Наповнені м'які желатинові капсули обробили відповідно до звичайних процедур.

20 Приклад Е

Саше, що містять такі інгредієнти, можуть бути вироблені звичайними способами:

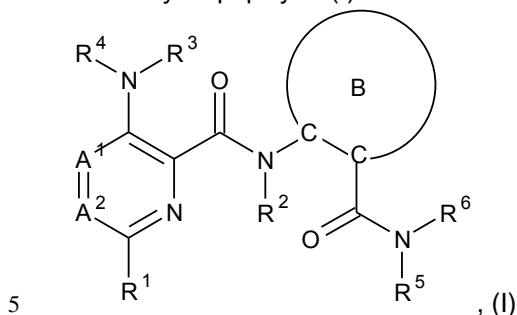
| | |
|---|-----------|
| Сполука формули (I) | 50,0 мг |
| Лактоза, дрібний порошок | 1015,0 мг |
| Мікрокристалічна целюлоза (AVICEL PH 102) | 1400,0 мг |
| Карбоксиметилцелюлоза натрію | 14,0 мг |
| Полівінілпіролідон К 30 | 10,0 мг |
| Стеарат магнію | 10,0 мг |
| Ароматизатори | 1,0 мг |

Активну речовину змішують з лактозою, мікрокристалічною целюлозою та карбоксиметилцелюлозою натрію і гранулюють із сумішшю полівінілпіролідону у воді. Гранулят змішують зі стеаратом магнію та ароматизаторами і наповнюють ним саше.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

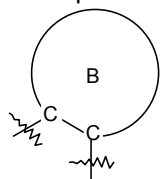
1. Сполука формули (I)



де

A¹ вибраний з групи, що складається з CH та N;

A² вибраний з групи, що складається з CR¹⁹ та N, при цьому A¹ та A² не є одночасно N;



- позначає арил або гетероарил, де зазначений арил та зазначений гетероарил
- 10 необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу-C(O)-, -C(O)-N(R⁸)₂, -N(R⁸)-C(O)-нижчого алкілу, ціано, галогену, R⁹ та аміно, і де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений оксо, -C(O)OH, нижчий алкокси-C(O)- або R⁷, і де зазначений нижчий алкокси необов'язково заміщений гідроксилем, нижчим алкокси або -C(O)-N(R⁸)₂, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу та нижчого алкілу-C(O)-;
- 15 R¹ позначає нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий галоїдалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий алкіл-C(O)-, -O-нижчий галоїдалкіл, ціано, галоген, R⁷ або аміно, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений R⁷, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;
- 20 R² та R³ незалежно позначають водень або нижчий алкіл;
- R⁴ позначає арил або гетероарил, де зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково
- 25 заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу-C(O)-, ціано та аміно, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;
- 30 R⁵ та R⁶ незалежно позначають водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий галоїдалкіл, нижчий ціаноалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений оксо, R⁷ або -N(R⁸)₂, і де зазначений нижчий галоїдалкіл необов'язково заміщений гідроксилем, і де зазначений циклоалкіл або зазначений гетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з
- 35 групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, ацетила, ціано, -C(O)-нижчого алкокси та -N(R⁸)₂, або
- R⁵ та R⁶, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або спірогетероцикліл, де зазначений гетероцикліл та зазначений спірогетероцикліл необов'язково
- 40 заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу-C(O)-, ціано, окси та аміно, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

R^7 позначає циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначений циклоалкіл та зазначений гетероцикліл необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогену та нижчого галоїдалкілу;

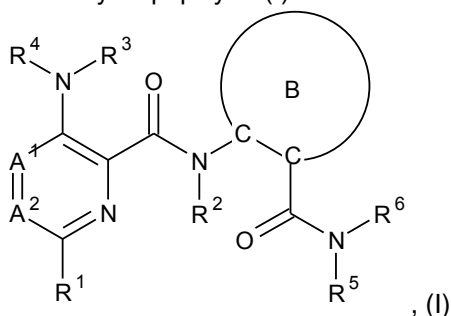
5 R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з водню, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

R^9 позначає циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, зазначений гетероцикліл, зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогену та нижчого галоїдалкілу;

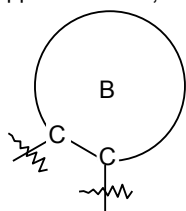
10 R^{19} позначає водень або тетрагідрофуран-2-іл;

або її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука формули (I)



15 де A^1 та A^2 незалежно вибрані з групи, що складається з CH та N , при цьому A^1 та A^2 не є одночасно N ;



позначає арил або гетероарил, де зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного оксо або R^7 , нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу- $C(O)-$, $-C(O)-N(R^8)_2$, $-N(R^8)-C(O)-$ нижчого алкілу, ціано, галогену, R^9 та аміно, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

25 R^1 позначає нижчий алкіл, необов'язково заміщений R^7 , нижчий алкокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий галоїдалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий алкіл- $C(O)-$, ціано, галоген, R^7 або аміно, необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

R^2 та R^3 незалежно позначають водень або нижчий алкіл;

30 R^4 позначає гетероарил, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу- $C(O)-$, ціано та аміно, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

35 R^5 та R^6 незалежно позначають водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений оксо або R^7 , нижчий галоїдалкіл, нижчий ціаноалкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначений циклоалкіл та зазначений гетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, ацетилю, ціано та аміно, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу, або

40 R^5 та R^6 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл або спірогетероцикліл, де зазначений гетероцикліл та зазначений спірогетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого

алкілу, нижчого алкокси, нижчого гідроксіалкілу, нижчого галоїдалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкілу-С(О)-, ціано, оксо та аміно, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

5 R^7 позначає циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначений циклоалкіл та зазначений гетероцикліл необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогену та нижчого галоїдалкілу;

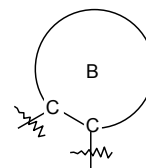
10 R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з водню, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу;

R^9 позначає циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, зазначений гетероцикліл, зазначений арил та зазначений гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогену та нижчого галоїдалкілу;

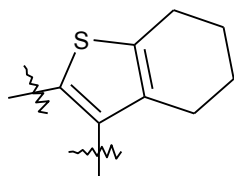
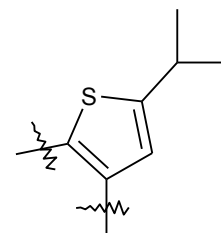
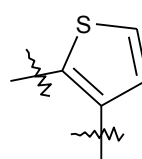
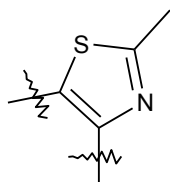
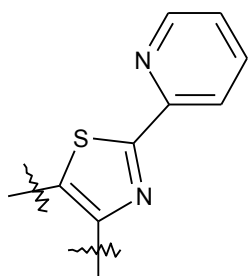
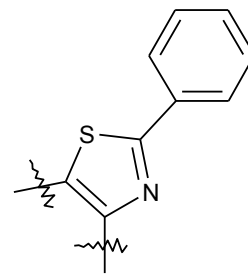
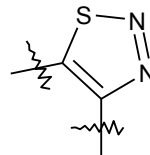
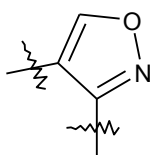
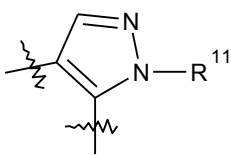
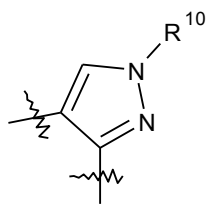
15 або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за пп. 1, 2, де R^2 та R^3 позначають водень.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, де R^4 позначає 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, піридин-3-іл, 5-фторпіридин-3-іл, піримідин-5-іл або піразин-2-іл.



20 5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4, де вибраний з групи, що складається з:



та

де

25 R^{10} позначає нижчий алкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий галоїдалкіл, арил або гетероарил, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений циклоалкілом;

R^{11} позначає нижчий алкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий галоїдалкіл, нижчий гідроксіалкіл або гетероцикліл, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений циклоалкілом або гетероциклілом.

30 6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 5, де

R^{10} позначає метил, етил, циклопропілметил, 2-метоксіетил, 2,2,2-трифторетил, 3,3,3-трифторпропіл, феніл або піридин-2-іл;

R¹¹ позначає метил, етил, ізопропіл, ізобутил, циклопропілметил, оксетан-2-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілметил, тетрагідрофуран-3-ілметил, 2-метоксіетил, 2-гідроксіетил, 2,2,2-трифторетил, 3,3,3-трифторпропіл або тетрагідрофуран-3-іл.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-6, де R¹ позначає галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий алкіл-С(О)-, -О-нижчий галоїдалкіл, циклоалкіл, гетероцикліл або аміно, і де зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений нижчим алкілом, і де зазначений амін необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та нижчого алкокси-нижчого алкілу.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 7, де R¹ позначає хлор, метил, 1-гідроксіетил, 1-гідрокси-1-метилетил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, метоксиметил, метокси, 2,2,2-трифторетокси, ацетил, циклопропіл, циклобутил, циклогексил, тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, азетидин-1-іл, піролідін-1-іл, морфолін-4-іл, 4-метилпіперазин-1-іл, етилметиламіно або 2-метоксіетиламіно.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-8, де R⁵ та R⁶ незалежно позначають водень, нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий алкокси, нижчий галоїдалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений диметиламіно або гетероциклілом, і де зазначений нижчий галоїдалкіл необов'язково заміщений гідроксиллом, і де зазначений циклоалкіл необов'язково заміщений гідроксиллом, і де зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або -С(О)-нижчим алкокси, або R⁵ та R⁶, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, піперидин, морфолін, піперазин, ізоксазолідін або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанове кільце, де кожен із зазначених азетидину, піролідину, піперидину, морфоліну, піперазину, ізоксазолідину або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанового кільця необов'язково заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси, оксо та аміно, і де зазначений аміно заміщений 2-ма нижчими алкілами.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 9, де R⁵ та R⁶ незалежно позначають водень, метил, тетрагідрофуран-2-ілметил, етил, 2-метокси-1-метилетил, 2-гідроксіетил, 2-фторетил, 2-гідрокси-1,1-диметилетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трифтор-1-метилетил, 2-диметиламіноетил, пропіл, ізопропіл, 2,3-дигідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 3-гідрокси-2-метилпропіл, 3-гідрокси-2,2-диметилпропіл, 2,2-дифторпропіл, 3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл, 2-метокси-2-метилпропіл, бутил, ізобутил, 3-гідрокси-3-метилбутил, метокси, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 2-гідроксициклопентил, циклогексил, оксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідропіран-4-іл, 1-метилазетидин-3-іл, піролідін-3-іл, 1-метилпіролідін-3-іл, 1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-3-іл, 1-метилпіперидин-3-іл або 1-метилпіперидин-4-іл, або

R⁵ та R⁶, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне або спірогетероциклічне кільце, вибране з групи, що складається з азетидин-1-ілу, 3-гідроксіязетидин-1-ілу, 3-фторазетидин-1-ілу, 3,3-дифторазетидин-1-ілу, піролідін-1-ілу, 2-метилпіролідін-1-ілу, 3-гідроксипіролідін-1-ілу, 3-метоксипіролідін-1-ілу, 2-гідроксиметилпіролідін-1-ілу, 3-диметиламінопіролідін-1-ілу, 2,5-диметилпіролідін-1-ілу, 2,2-диметилпіролідін-1-ілу, 3,3-диметилпіролідін-1-ілу, 3,3-дифторпіролідін-1-ілу, піперидин-1-ілу, 2-метилпіперидин-1-ілу, ізоксазолідін-2-ілу, морфолін-4-ілу, 3-оксопіперазин-1-ілу та 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-ілу.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, вибрана з групи, що складається з:

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-диметилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-карбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-диметилкарбамоїл-1-(2-метоксіетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-диметилкарбамоїл-1-(2-метоксіетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду,

- [illegible]

- 6-циклопропіл-N-[3-(2-метокси-1-метилетилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[3-(2,3-дигідроксипропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 5 6-циклопропіл-N-[3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[3-(3-гідроксипіролідін-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-(2-гідрокси-1-метилетилкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 10 6-циклопропіл-N-{3-[(2,3-дигідроксипропіл)метилкарбамоїл]-1-метил-1H-піразол-4-іл}-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[3-(5-гідрокси-3,6-дигідро-2H-піразин-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 15 6-циклопропіл-N-[3-(3-метоксипіролідін-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[3-(2-гідроксиметилпіролідін-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[3-(3-гідроксіазетидин-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 20 6-циклопропіл-N-[1-метил-3-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 6-циклопропіл-N-[3-(2,2-диметилпіролідін-1-карбоніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 25 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл[1,2,3]тіадіазол-5-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл-2-фенілтіазол-5-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїл-2-піридин-2-ілтіазол-5-іл)аміду,
 30 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-диметилкарбамоїл-1-піридин-2-іл-1H-піразол-4-іл)аміду,
 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)аміду,
 35 2-циклопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)аміду,
 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)аміду,
 2-ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)аміду,
 40 2-циклогексил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1H-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (3-циклопропілкарбамоїлтіофен-2-іл)аміду,
 45 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [5-ізопропіл-3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]аміду,
 50 6-циклопропіл-N-(3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піразин-2-карбоксаміду,
 N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбоксаміду,
 55 N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-2-іл)піколінамідіду,
 6-ізобутил-N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 6-циклопропіл-N-(1-етил-3-(метилкарбамоїл)-1H-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 60

[illegible]

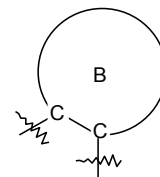
| | | | |
|----|---|---------|-------------------------------|
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5-(2-метокси-2- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової диметилетилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5-(2-гідрокси-1,1- |
| 5 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилпропіл)метилкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | {5-[(2-гідрокси-2- |
| | 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл- |
| 10 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5-(азетидин-1-карбоніл)-1- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [1-метил-5-(піролідин-1- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (5-диметилкарбамоїл-1- |
| 15 | 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (1-метил-5- |
| | 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл- |
| 20 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)-5-(тетрагідрофуран-2-іл)піразин-2-карбонової (2-фторетилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової циклопропілкарбамоїлізоксазол-4-іл]аміду, | кислоти | (3- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилетилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [1-метил-5-(2,2,2-трифтор-1- |
| 25 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової дифторпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5-(2,2- |
| | 6-хлор-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н- |
| 30 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (5-ізобутилкарбамоїл-1- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [1-метил-5-(піперидин-1- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (5-диметилкарбамоїл-1- |
| 35 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [1-етил-5-(морфолін-4- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5-(2-фторетилкарбамоїл)-1- |
| 40 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилпропілкарбамоїл)-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5-(2-гідрокси-2- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5-метилкарбамоїл-1-(3,3,3- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилкарбамоїл-1-(3,3,3-трифторпропіл)-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5-(3-фторазетидин-1- |
| 45 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилпропілкарбамоїл)-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5-(2-гідрокси-2- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [5-метилкарбамоїл-1-(2,2,2- |
| 50 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилкарбамоїл-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | [1-метил-5-(морфолін-4- |
| | 6-ацетил-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н- |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилкарбамоїл-4,5,6,7-тетрагідробензо[б]тіофен-2-іл]аміду, | кислоти | (3-етилкарбамоїл-4,5,6,7- |
| 55 | 2-ізопропіл-5-(піридин-3-іламіно)піримідин-4-карбонової метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н- |
| | 6-(1-гідроксіетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (1-метил-5- |
| 60 | 5-(3-фторфеніламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду, | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл- |

| | | | |
|----|---|---------|--|
| | 6-метоксиметил-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| | 5-(5-фторпіридин-3-іламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| 5 | 5-(4-фторфеніламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| | 2-циклобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| 10 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (5-етилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піразин-2-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (1-етил-5-етилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| 15 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (1-етил-5-ізобутилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [5-(етилметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| 20 | 6-циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (5-дипропілкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [5-(бутилметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| 25 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {5-[(2-гідроксietил)метилкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [5-(ізопропілметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (5-діетилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду, |
| 30 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [1-метил-5-(метилпропілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {5-[етил-(2-гідроксietил)карбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}аміду, |
| 35 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {1-метил-5-[метил(тетрагідропіран-4-іл)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {1-метил-5-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл}аміду, |
| 40 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {1-етил-5-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл}аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піридин-3-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [5-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [1-метил-5-(2-метилпіперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| 45 | 3-[(4-{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}-2-метил-2Н-піразол-3-карбоніл)аміно]піролідин-1-карбонової | кислоти | трет-бутилового ефіру, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {1-метил-5-[метил-(2,2,2-трифторетил)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [5-(циклопропілметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| 50 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [1-метил-5-(2-метилпіролідин-1-карбоніл)-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [1-метил-5-(метилоксетан-3-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| 55 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [1-метил-5-(1-метилпіперидин-3-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [1-метил-5-(1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]аміду, |
| 60 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [5-метилкарбамоїл-1-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]аміду, |

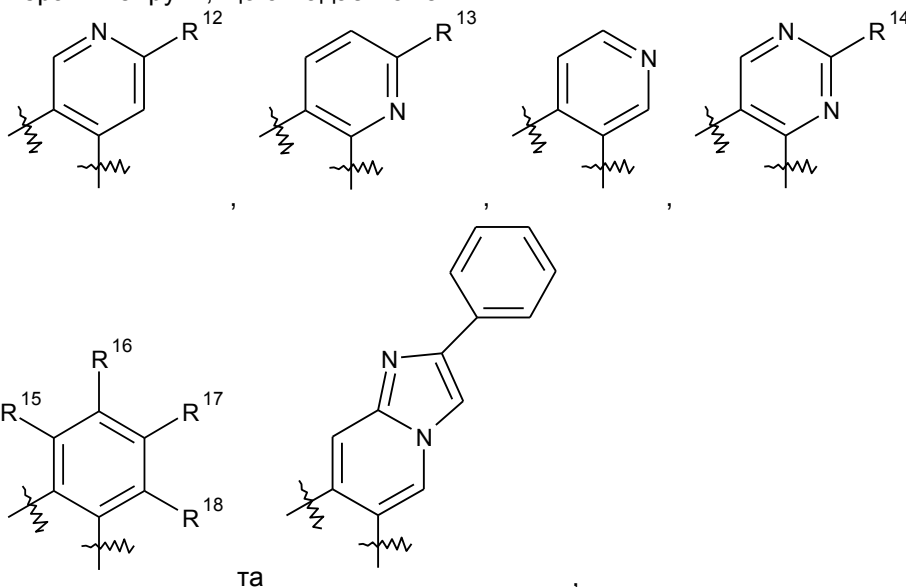
| | | | |
|----|---|----------|-------------------------------|
| | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної метилпропілкарбамоїл)-1-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [5-(2-гідрокси-2- |
| | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної фторетил)метилкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | {5-[2- |
| 5 | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної метилпіролідін-3-іл]карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | {1-метил-5-[метил-(1- |
| | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної (тетрагідрофуран-3-іл)-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [5-метилкарбамоїл-1- |
| 10 | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [1-метил-5-(піролідін-3- |
| | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної (тетрагідрофуран-2-іл)метил]карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5-{[(S)-1- |
| | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної (тетрагідрофуран-2-іл)метил]карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5-{[(R)-1- |
| 15 | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної [метил(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | {1-метил-5- |
| | 6-метокси-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н- |
| 20 | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [1-(2-гідроксіетил)-5- |
| | 3-(пиримідин-5-іламіно)-6(R)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбоної метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5- |
| | 3-(пиримідин-5-іламіно)-6(S)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбоної метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5- |
| 25 | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної (тетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | {1-метил-5-[(S)- |
| | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної (тетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл]-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | {1-метил-5-[(R)- |
| 30 | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної оксетан-2-ілметил-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (5-метилкарбамоїл-1- |
| | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної метилпропілкарбамоїл)-1-оксетан-2-ілметил-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [5-(2-гідрокси-2- |
| | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної (тетрагідрофуран-3-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [5-метилкарбамоїл-1- |
| 35 | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної метилпропілкарбамоїл)-1-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [5-(2-гідрокси-2- |
| | 3-(пиримідин-5-іламіно)-6-піролідін-1-ілпіразин-2-карбоної метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5- |
| 40 | 6-морфолін-4-іл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5- |
| | 6-азетидін-1-іл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5- |
| | 6-(етилметиладель)-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5- |
| 45 | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної диметиладельетилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [5-(2- |
| | 2-циклопропіл-5-(пиримідин-5-іламіно)пиримідин-4-карбоної метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5- |
| 50 | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної метилазетидін-3-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [1-метил-5-(1- |
| | 2-ізобутил-5-(пиримідин-5-іламіно)пиримідин-4-карбоної 1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | (1-метил-5-метилкарбамоїл-1- |
| 55 | 4-метил-5'-(пиримідин-5-іламіно)-3,4,5,6-тетрагідро-2H[1,2']біпразиніл-6'-карбоної метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | {5-(метоксиметилкарбамоїл)- |
| | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної 1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [5-(ізоксазолідін-2- |
| 60 | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [5-(2- |
| | 6-циклопропіл-3-(пиримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоної гідроксициклопентилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]амід у, | кислот и | [5-(2- |

- 5-(піримідин-5-іламіно)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 5 2-(1-гідрокси-1-метилетил)-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду і
 6-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду
 або їх фармацевтично прийнятних солей.
- 10 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, вибрана з групи, що складається з:
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 15 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [1-(2-метоксіетил)-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 6-циклопропіл-N-[3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 20 2-ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-3-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)тіофен-2-іл]аміду,
 25 6-циклопропіл-N-(3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 6-ізобутил-N-(1-метил-3-(метилкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 30 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 6-ізопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 35 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [1-метил-5-(3-метилоксетан-3-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(2,2-дифторетилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 40 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(тетрагідрофуран-3-іл)піразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 45 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 2-ізопропіл-5-(піридин-3-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 5-(5-фторпіридин-3-іламіно)-2-ізопропілпіримідин-4-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 50 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (5-етилкарбамоїл-1-метил-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [5-(етилметилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 55 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(R)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 3-(піримідин-5-іламіно)-6-(S)-тетрагідрофуран-3-ілпіразин-2-карбонової кислоти (1-метил-5-метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл)аміду,
 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {1-метил-5-[(S)-тетрагідрофуран-3-іл]карбамоїл}-1Н-піразол-4-іл]аміду,
 60

- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової (тетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду, кислоти {1-метил-5-[(R)-
- 6-морфолін-4-іл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду, кислоти (1-метил-5-
- 5 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилазетидин-3-ілкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду, кислоти [1-метил-5-(1-
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової карбоніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду, кислоти [5-(ізоксазолідин-2-
- 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової гідроксициклопентилкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]аміду і кислоти [5-(2-
- 10 6-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової метилкарбамоїл-1Н-піразол-4-іл]аміду кислоти (1-метил-5-
- або їх фармацевтично прийнятних солей.



13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4, де вибраний з групи, що складається з:



- де
- R^{12} позначає водень або галоген;
- 20 R^{13} позначає водень, нижчий алкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або тетрагідрофураніл;
- R^{14} позначає водень або нижчий алкіл;
- R^{15} позначає водень або галоген;
- R^{16} позначає водень, галоген або діетиламінокарбоніл;
- 25 R^{17} позначає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий галоїдалкіл, ціано, 2-гідроксіетокси, 2-метоксіетокси, 2-гідрокси-2-метилпропокси, 2-(гідроксикарбоніл)етил, 2-етоксикарбонілетил, метилкарбамоїлметокси або ацетиламіно;
- R^{18} позначає водень, галоген, нижчий алкіл або нижчий алкокси.
14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4 та 13, де R^1 позначає нижчий алкіл або циклоалкіл.
- 30 15. Сполука або її фармацевтично прийнятні солі за п. 14, де R^1 позначає ізопропіл, ізобутил, трет-бутил або циклопропіл.
16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4 та 13-15, де R^5 та R^6 незалежно позначають водень, нижчий алкіл, нижчий гідроксіалкіл, нижчий галоїдалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, циклоалкіл або гетероциклі, де зазначений нижчий алкіл необов'язково заміщений гетероциклілом, і де зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений нижчим алкілом, або
- 35

R^5 та R^6 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидин, піролідін, піперидин, піперазин або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанове кільце, де кожен із зазначених азетидину, піролідину, піперазину або 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептанового кільця необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідроксилу, галогену, нижчого алкілу, нижчого гідроксіалкілу, нижчого алкокси, оксо та аміно, і де зазначений аміно заміщений 2 нижчими алкілами.

17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 16, де

R^5 та R^6 незалежно позначають водень, метил, тетрагідрофуран-2-ілметил, етил, 2-гідрокси-1-метилетил, 2-гідрокси-1,1-диметилетил, 2-метоксіетил, 2-метокси-1-метилетил, 2-гідроксіетил, 2-ізопропоксиетил, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, 2,3-дигідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 2-метокси-2-метилпропіл, 3-метокси-2,2-диметилпропіл, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофуран-3-іл, оксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл або тетрагідропіран-4-іл, або

R^5 та R^6 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне або спірогетероциклічне кільце, вибране з групи, що складається з азетидин-1-ілу, 3-гідроксіазетидин-1-ілу, 3,3-дифторазетидин-1-ілу, піролідін-1-ілу, 2-метилпіролідін-1-ілу, 3-гідроксіпіролідін-1-ілу, 3-метоксіпіролідін-1-ілу, 2-гідроксиметилпіролідін-1-ілу, 3-диметиламінопіролідін-1-ілу, 2,5-диметилпіролідін-1-ілу, 2,2-диметилпіролідін-1-ілу, 3,3-диметилпіролідін-1-ілу, 3,3-дифторпіролідін-1-ілу, піперидин-1-ілу, 2-метилпіперидин-1-ілу, 3-оксопіперазин-1-ілу, 3-метилморфолін-4-ілу та 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-ілу.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 та 13-17, вибрана з групи, що складається з:

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти [4-(піролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-диметилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (4-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду,

6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбонової кислоти (2-метилкарбамоїлфеніл)аміду,

6-циклопропіл-N-[4-(3-диметиламінопіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2-метилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(3,3-дифторпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-(4-циклопропілкарбамоїлпіридин-3-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

N-(4-циклобутилкарбамоїлпіридин-3-іл)-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2,5-диметилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(5-гідрокси-3,6-дигідро-2H-піразин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

N-(4-циклопентилкарбамоїлпіридин-3-іл)-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(3-метоксіпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(3,3-диметилпіролідін-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2-гідрокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

N-[4-(азетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2-гідроксіетилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2,3-дигідроксипропілкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

6-циклопропіл-N-[4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,

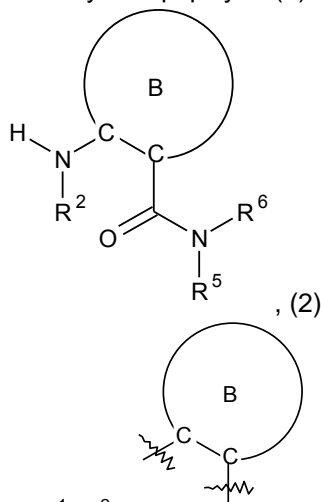
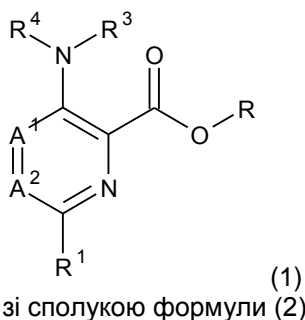
- 6-циклопропіл-N-{4-[(3-гідроксипропіл)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
6-циклопропіл-N-[4-(2-метокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
5 6-циклопропіл-N-{4-[(2-гідроксіетил)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
N-(4-циклогексилкарбамоїл)піридин-3-іл)-6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
6-циклопропіл-N-[4-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
10 6-циклопропіл-N-[4-(2-гідроксиметилпіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
7-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-карбоніл]аміно]-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-6-карбонової кислоти метиламіду,
15 6-циклопропіл-N-[4-(3-гідроксіазетидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
6-циклопропіл-N-[4-(2,2-диметилпіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
6-циклопропіл-N-{4-[(2,3-дигідроксипропіл)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
20 6-циклопропіл-N-[4-(3-гідроксипіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
6-циклопропіл-N-[4-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
25 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
2-(2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбоксамідо)-N4,N4-діетил-N1-метилтерефталаміду,
30 5-[[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно]піримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
35 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-ізопропoxіетилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(тетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
40 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти {4-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(оксетан-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
45 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4,5-дифтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-метокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(3-метокси-2,2-диметилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
50 6-циклопропіл-N-(2-((2-метоксіетил)(метил)карбамоїл)піридин-3-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
5-(6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамідо)-N-(2-метоксіетил)-N-метилпіримідин-4-карбоксаміду,
55 6-циклопропіл-N-(3-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-4-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(3-метилоксетан-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
5-(6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксамідо)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-N-метилпіримідин-4-карбоксаміду,
60

[illegible]

| | | | |
|----|---|---------|---|
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [4-(2-гідроксіетокси)-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [4-(2-гідроксіетокси)-2-метилкарбамоїлфеніл]аміду, |
| 5 | 5-{{[6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл]аміно}піримідин-4-карбонової | | |
| | кислоти метиламіду, | | |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [4-(піролідин-1-карбоніл)піримідин-5-іл]аміду, |
| 10 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (2-етилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (2-ізопропілкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (3-метил-2-метилкарбамоїлфеніл)аміду, |
| 15 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (4-метокси-2-метилкарбамоїлфеніл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {2-[метил(тетрагідропіран-4-іл)карбамоїл]піридин-3-іл}аміду, |
| 20 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {2-[метил-(2,2,2-трифторетил)карбамоїл]піридин-3-іл}аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [2-(циклопропілметилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [2-(2-метилпіролідин-1-карбоніл)піридин-3-іл]аміду, |
| 25 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [2-(2-метилпіперидин-1-карбоніл)піридин-3-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [2-(3-метилморфолін-4-карбоніл)піридин-3-іл]аміду, |
| 30 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (6-хлор-4-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [6-хлор-4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (4-ціано-2-метилкарбамоїлфеніл)аміду, |
| 35 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [4-ціано-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (3,4-диметил-2-метилкарбамоїлфеніл)аміду, |
| 40 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (6-циклопропіл-2-диметилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (2-диметилкарбамоїл-6-метилпіридин-3-іл)аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {2-[(2-гідроксіетил)метилкарбамоїл]піридин-3-іл}аміду, |
| 45 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {2-[етил-(2-гідроксіетил)карбамоїл]піридин-3-іл}аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [2-(2-гідроксіетилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, |
| 50 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [2-(азетидин-1-карбоніл)-6-циклопропілпіридин-3-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [2-(2-гідрокси-1,1-диметилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | (4-ацетиламіно-2-метилкарбамоїлфеніл)аміду, |
| 55 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [2-(3-метилоксетан-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, |
| | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | {2-[метил(тетрагідрофуран-2-ілметил)карбамоїл]піридин-3-іл}аміду, |
| 60 | 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової | кислоти | [2-(оксетан-3-ілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, |

[illegible]

- 3-(4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}-3-метилкарбамоїлфеніл)пропіонової кислоти етилового ефіру, 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2-метилкарбамоїл-4-метилкарбамоїлметоксифеніл)аміду,
- 5 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-3,5-дифторфеніл]аміду, 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [3,5-дифтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду, 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-диметилкарбамоїл-2,3-дифторфеніл)аміду,
- 10 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2,3-дифтор-6-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду, 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (2,3-дифтор-6-метилкарбамоїлфеніл)аміду,
- 15 3-(4-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}-3-метилкарбамоїлфеніл)пропіонової кислоти, 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду,
- 20 2-ізобутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду і 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропокси)-2-метилкарбамоїлфеніл]аміду
- 25 або їх фармацевтично прийнятних солей.
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 та 13-17, вибрана з групи, що складається з: 6-циклопропіл-N-(4-циклопропілкарбамоїлпіридин-3-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти,
- 30 6-циклопропіл-N-[4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти, 6-циклопропіл-N-[4-(2-метокси-1-метилетилкарбамоїл)піридин-3-іл]-3-(піримідин-5-іламіно)піридин-2-імідової кислоти, 5-{{6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоніл}аміно}піримідин-4-карбонової кислоти (2-гідрокси-2-метилпропіл)аміду,
- 35 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4,5-дифтор-2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)феніл]аміду,
- 40 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [4-(2-метокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду, 6-циклопропіл-N-(2-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(метил)карбамоїл)піридин-3-іл)-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбоксаміду,
- 45 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти (6-циклопропіл-2-метилкарбамоїлпіридин-3-іл)аміду, 6-циклопропіл-3-(піримідин-5-іламіно)піразин-2-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)-6-метилпіридин-3-іл]аміду, 2-ізопропіл-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду і
- 50 2-трет-бутил-5-(піримідин-5-іламіно)піримідин-4-карбонової кислоти [2-(2-гідрокси-2-метилпропілкарбамоїл)піридин-3-іл]аміду або їх фармацевтично прийнятних солей.
20. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-19, при якому піддають взаємодії сполуки формули (1)
- 55



де A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^6 є такими, як визначено в будь-якому з пп. 1-19, і R позначає водень або нижчий алкіл,

та, при необхідності, перетворюють сполуки на її фармацевтично прийнятну сіль.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 для застосування як терапевтично активної речовини.

22. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-19 та терапевтично інертний носій.

23. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-19 для лікування або профілактики психічних захворювань, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, асоційованих з шизофренією, маревного розладу, психічних розладів, викликаних хімічними речовинами, тривожних розладів, панічного розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, наркоманії, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладу дефіциту когнітивності, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, афективних розладів, депресії, біполярного розладу, психоневрологічних захворювань, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, цукрового діабету та пов'язаних з ним захворювань, інсулінонезалежного цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань, хвороби Хантінгтона, розсіяного склерозу, інсульту, уражень опорно-рухового апарату, солідних пухлин, гемобластозів, нирковоклітинної карциноми або раку грудей.

24. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-19 для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики психічних захворювань, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, асоційованих з шизофренією, маревного розладу, психічних розладів, викликаних хімічними речовинами, тривожних розладів, панічного розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, наркоманії, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладу дефіциту когнітивності, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, афективних розладів, депресії, біполярного розладу, психоневрологічних захворювань, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, цукрового діабету та пов'язаних з ним захворювань, інсулінонезалежного цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань, хвороби Хантінгтона, розсіяного склерозу, інсульту, уражень опорно-рухового апарату, солідних пухлин, гемобластозів, нирковоклітинної карциноми або раку грудей.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 для лікування або профілактики психічних захворювань, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, асоційованих з шизофренією, маревного розладу, психічних розладів, викликаних хімічними речовинами, тривожних розладів, панічного розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, наркоманії, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладу дефіциту

когнітивності, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, афективних розладів, депресії, біполярного розладу, психоневрологічних захворювань, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, цукрового діабету та пов'язаних з ним захворювань, інсулінонезалежного цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань, хвороби Хантінгтона, розсіяного склерозу, інсульту, уражень опорно-рухового апарату, солідних пухлин, гемобластозів, нирковоклітинної карциноми або раку грудей.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-19, одержана способом за п. 20.

27. Спосіб лікування або профілактики психічних захворювань, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, асоційованих з шизофренією, маревного розладу, психічних розладів, викликаних хімічними речовинами, тривожних розладів, панічного розладу, гострого стресового розладу, генералізованого тривожного розладу, наркоманії, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладу дефіциту когнітивності, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, афективних розладів, депресії, біполярного розладу, психоневрологічних захворювань, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, цукрового діабету та пов'язаних з ним захворювань, інсулінонезалежного цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань, хвороби Хантінгтона, розсіяного склерозу, інсульту, уражень опорно-рухового апарату, солідних пухлин, гемобластозів, нирковоклітинної карциноми або раку грудей, при якому вводять ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-19.

20

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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