



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88794

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 519/00

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРОЛОПІРАЗОЛИ ЯК СИЛЬНОДІЮЧІ ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ

1

2

(21) a200707729

(22) 28.12.2005

(24) 25.11.2009

(86) PCT/IB2005/003975, 28.12.2005

(31) 60/642,900

(32) 10.01.2005

(33) US

(31) 60/733,770

(32) 04.11.2005

(33) US

(46) 25.11.2009, Бюл.№ 22, 2009 р.

(72) БУЗІДА ДЖАМАЛ, US, ДУН ЛІМІН, US, ГО  
ЧУАНСІН, US, ХУН ЮЙФИН, US, ЛІ ХАЙТАО, US,  
МАРАКОВІЦ ДЖОЗЕФ ТІМОТІ, US, ЯН АНЬЛЕ,  
US, ЧЖАН ЦЗЮНЬХУ, US

(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

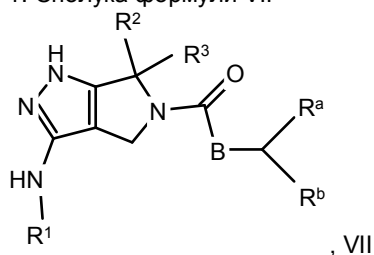
(56) WO 02/12242 A

WO 2004/056827 A

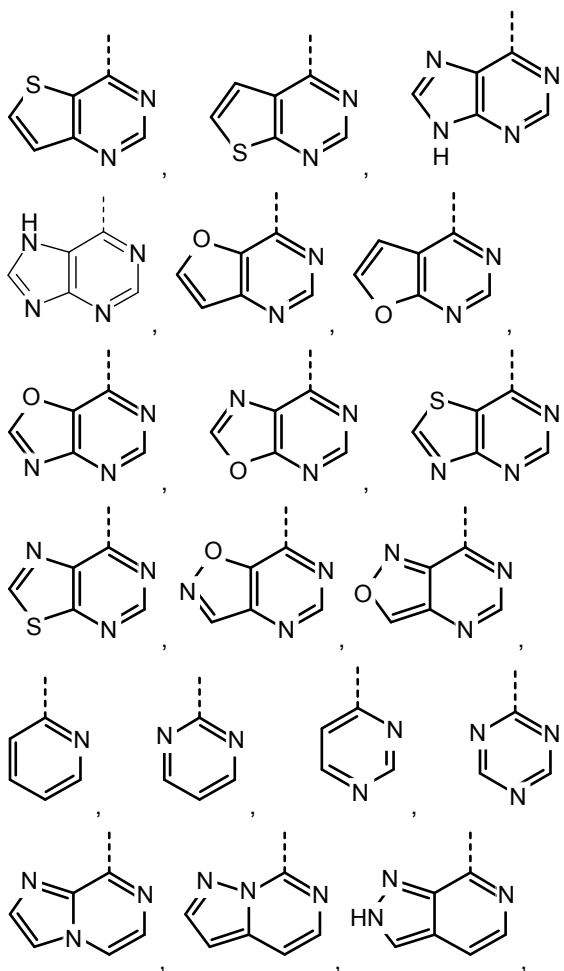
WO 2004/013144

(57)

1. Сполука формули VII



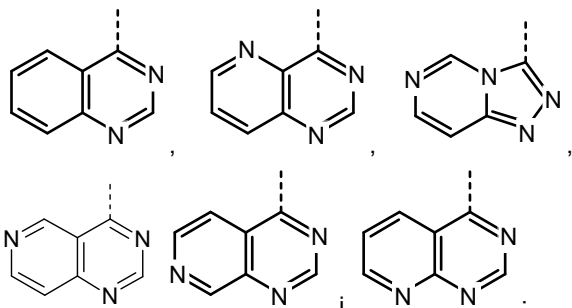
в якій:

В являє собою зв'язок, -CHR<sup>t</sup>-, -O- або -NH-, де R<sup>t</sup>являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл;R<sup>1</sup> вибраний з

(13) C2

(11) 88794

(19) UA



і  $R^1$  необов'язково додатково заміщений 1-5  $R^5$ ;  $R^2$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_3$ алкіл,  $R^3$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_3$ алкіл, або  $R^2$  і  $R^3$  утворюють цикл, вибраний з незаміщеного циклопропілу і незаміщеного циклобутулу;  $R^a$  вибраний з  $-(L^2)_m$ -фенілу,  $-(L^2)_m$ -(5-12-членного гетероарилу),  $-(L^2)_m$ -( $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкілу) і  $-(L^2)_m$ -(3-12-членного гетероциклілу), де  $L^2$  являє собою двовалентний радикал, вибраний з  $-(C_1$ - $C_3$ алкілену)-,  $-(C_3$ - $C_4$ циклоалкілену)-,  $-(C_1$ - $C_3$ алкілен)-( $C_3$ - $C_4$ циклоалкілену)-,  $-(C_3$ - $C_4$ циклоалкілен)-( $C_1$ - $C_3$ алкілену)-,  $-O$ -,  $-(C_1$ - $C_3$ алкілен)- $O$ - і  $-O$ -( $C_1$ - $C_3$ алкілену)-, і  $R^a$  необов'язково додатково заміщений 1-6 групами, вибраними з оксо і  $R^x$ ;

$R^b$  являє собою  $-(C_1$ - $C_6$ алкілен) $_m$ - $NR^pR^q$ , де кожний з  $R^p$  і  $R^q$  незалежно являє собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкіл, або  $R^p$  і  $R^q$  утворюють 3-7-членний гетероцикліл, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з  $O$  і  $N$ , причому вказаний 3-7-членний гетероцикліл необов'язково додатково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогеніду і  $C_1$ - $C_3$ алкілу; кожний  $R^5$  незалежно є  $R^x$ ;

кожний  $R^x$  незалежно являє собою  $-(L^1)_m$ -( $C_1$ - $C_6$ перфторалкіл),  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_2$ - $C_6$ алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ алкініл,  $-(C_1$ - $C_3$ алкілен) $_m$ -( $C_3$ - $C_4$ циклоалкіл),  $-(C_1$ - $C_3$ алкілен) $_m$ -(3-4-членний гетероцикліл), необов'язково заміщений 1-2  $C_1$ - $C_3$ алкілом,  $-(L^1)_m$ -галогенідом,  $-(L^1)_m$ - $CN$ ,  $-(L^1)_m$ - $C(O)R^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $C(O)OR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $C(O)NR^kR^l$ ,  $-(L^1)_m$ - $C(O)SR^l$ ,  $-(L^1)_m$ - $OR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $OC(O)R^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $OC(O)NR^kR^l$ ,  $-(L^1)_m$ - $NO_2$ ,  $-(L^1)_m$ - $NR^kR^l$ ,  $-(L^1)_m$ - $N(R^k)C(O)R^l$ ,  $-(L^1)_m$ - $N(R^k)C(O)OR^j$ ,  $-(L^1)_m$ - $O-L^1-NR^kR^l$ ,  $-(L^1)_m$ - $O-L^1-OR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $NR^l-L^1-OR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $SR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $S(O)R^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $S(O)OR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $S(O)NR^kR^l$ ,  $-(L^1)_m$ - $S(O)_2R^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $S(O)_2OR^k$  або  $-(L^1)_m$ - $S(O)_2NR^kR^l$ , де кожний з  $R^l$  і  $R^k$  незалежно являє собою  $H$ ,  $OH$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкіл або  $C_1$ - $C_3$ перфторалкіл, або  $R^l$  і  $R^k$  при одному і тому ж атомі азоту утворюють 3-4-членний цикл, вибраний з азиридинілу і азетидинілу;  $L^1$  являє собою двовалентний радикал, вибраний з  $-(C_1$ - $C_3$ алкілену)-,  $-(C_3$ - $C_4$ циклоалкілену)-,  $-(3$ -4-членного гетероциклілену)-,  $-(C_1$ - $C_3$ алкілен)-( $C_3$ - $C_4$ циклоалкілену)-,  $-(C_3$ - $C_4$ циклоалкілен)-( $C_1$ - $C_3$ алкілену)-,  $-(C_1$ - $C_3$ алкілен)-( $3$ -4-членного гетероциклілену)- і  $(3$ -4-членний гетероциклілен)-( $C_1$ - $C_3$ алкілену)-;

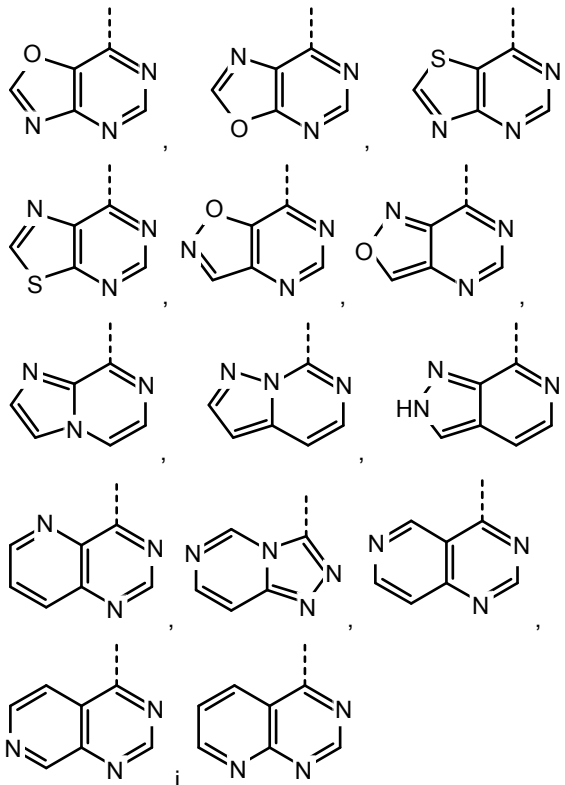
кожний  $m$  незалежно дорівнює 0 або 1; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука або її сіль за п. 1, в якій  $B$ ,  $R^a$ ,  $R^b$  і атом вуглецю, що з'єднує їх, утворюють в атомі вуглецю  $S$ -хіральний центр.

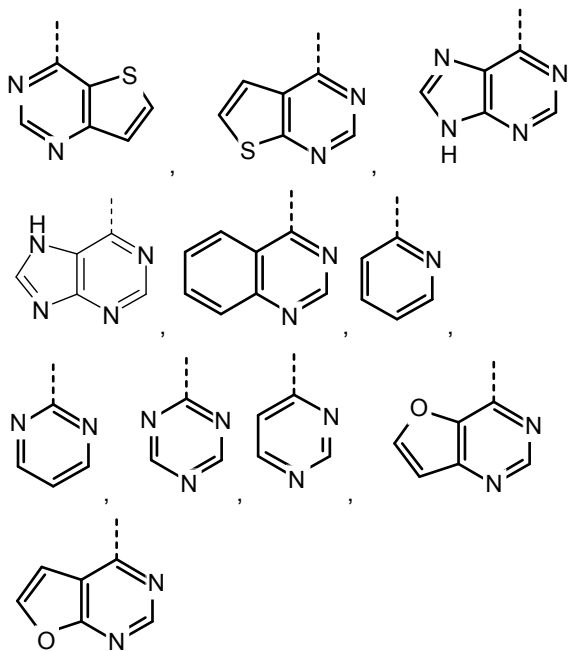
3. Сполука або її сіль за п. 2, яка має енантіомерну чистоту відносно  $S$ -хірального центра не менше за 90 %.

4. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-3, в якій  $B$  є  $-O-$ ,  $R^2$  являє собою незаміщений метил і  $R^3$  являє собою незаміщений метил.

5. Сполука або її сіль за п. 4, в якій  $R^1$  вибраний з

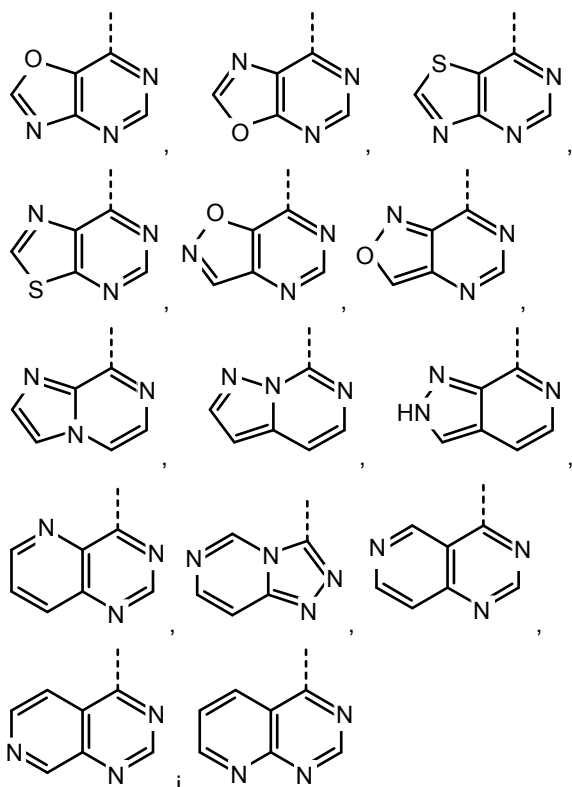


6. Сполука або її сіль за п. 4, в якій  $R^1$  вибраний з

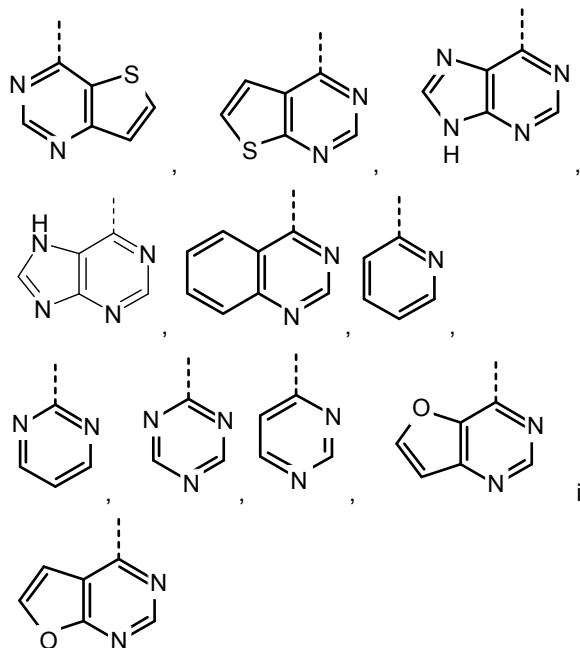


7. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-3, в якій  $B$  є  $-NH-$ ,  $R^2$  являє собою незаміщений метил і  $R^3$  являє собою незаміщений метил.

8. Сполука або її сіль за п. 7, в якій  $R^1$  вибраний з



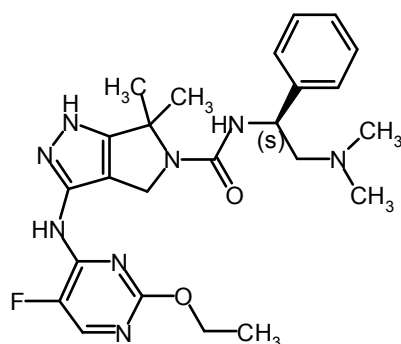
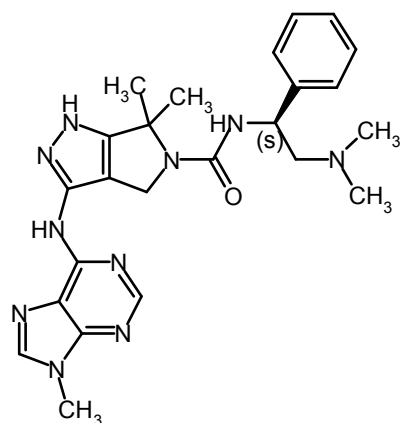
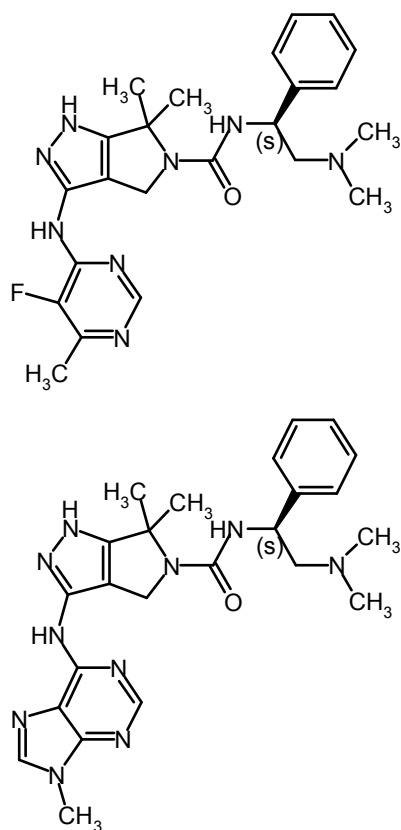
9. Сполука або її сіль за п. 7, в якій  $R^1$  вибраний з



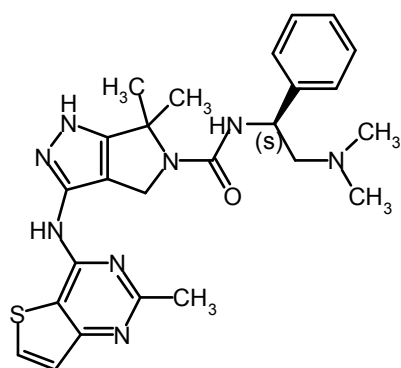
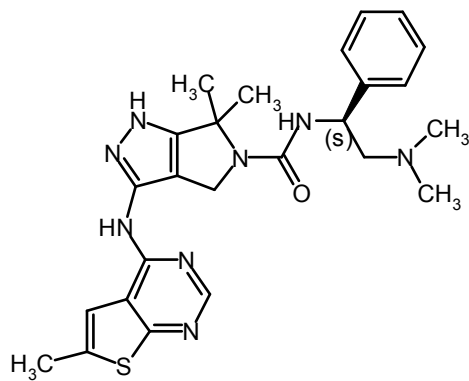
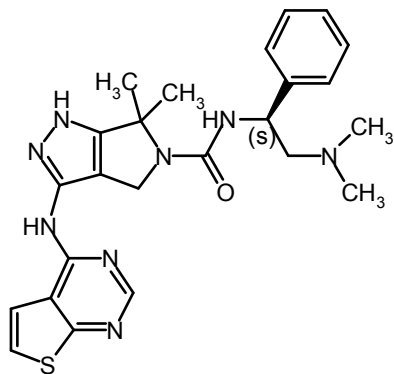
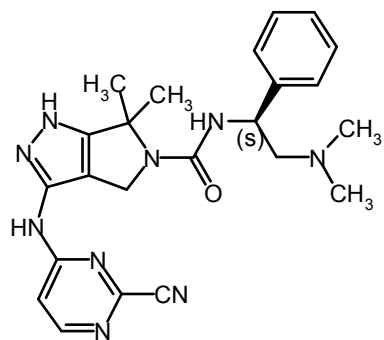
10. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-9, в якій  $R^b$  вибраний з  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  і піролілу.

11. Сполука або її сіль за будь-яким з пп. 1-10, в якій  $R^a$  вибраний з фенілу, 5-12-членного гетероарилу, 3-12-членного гетероциклілу і 3-12-членного циклоалкілу,  $R^a$  необов'язково додатково заміщений 1-6 групами, вибраними з оксо і  $R^x$ .

12. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається з

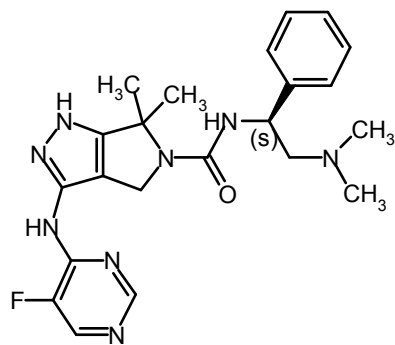
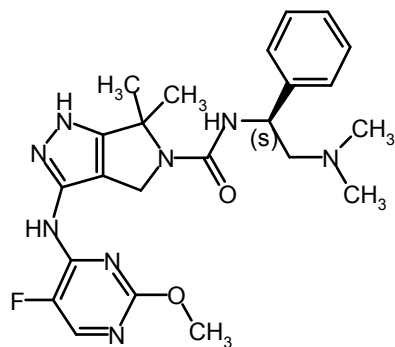
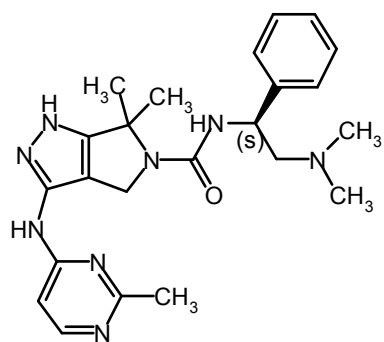
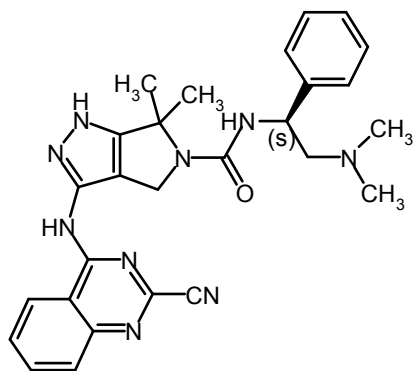


7



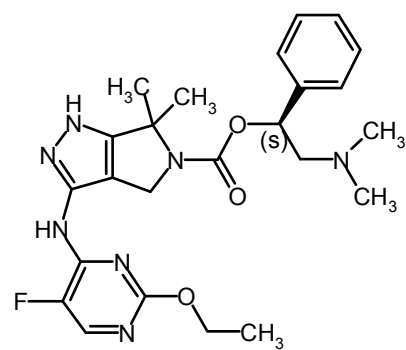
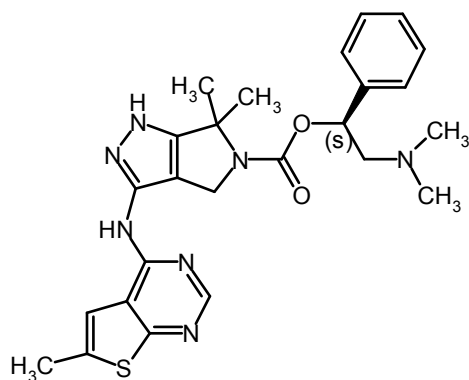
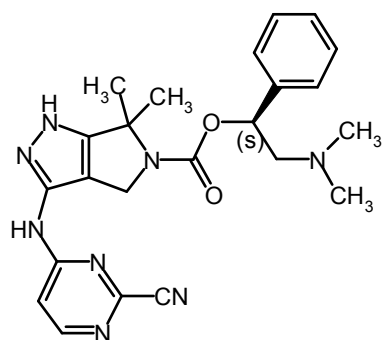
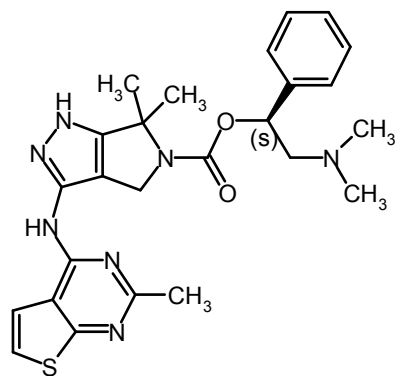
88794

8



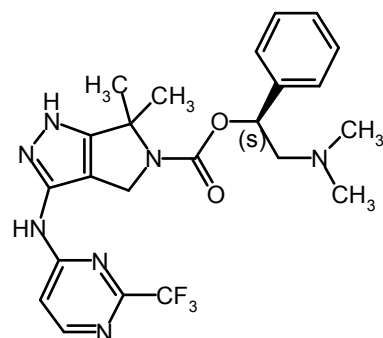
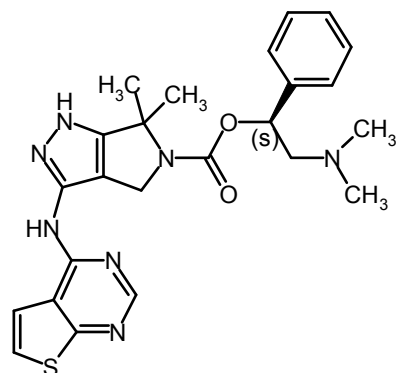
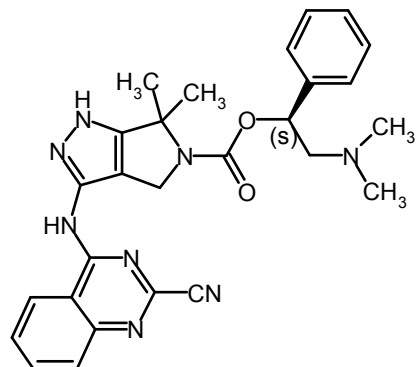
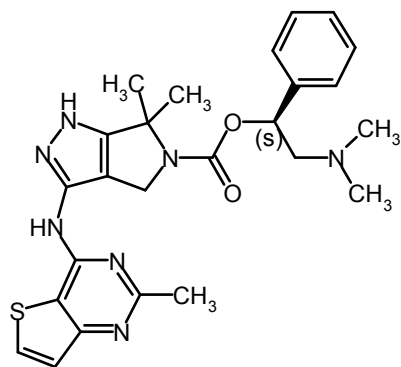
або її фармацевтично прийнятна сіль.  
13. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається з

9

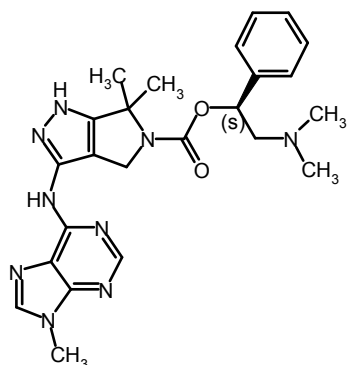
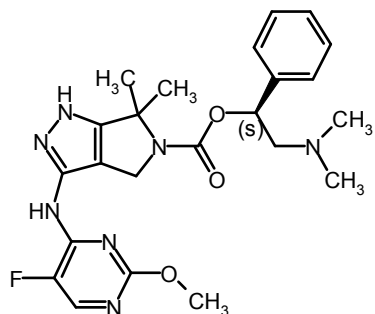
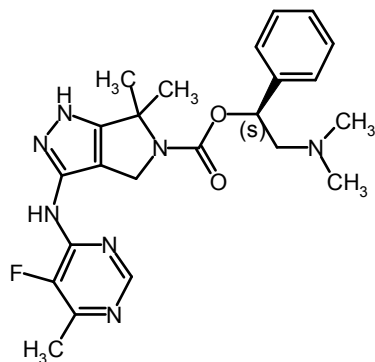


88794

10

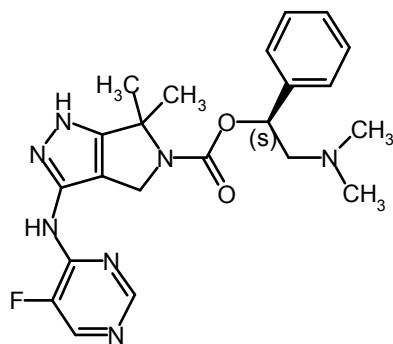


11



88794

12



і  
або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її сіль за будь-яким з пп. 1-13.

15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка містить сполуку або її сіль за будь-яким з пп. 1-13 і фармацевтично прийнятний носій.

16. Спосіб лікування захворювання ссавця, опосередкованого активністю протеїнкінази, в якому вводять ссавцеві терапевтично прийнятну кількість сполуки або її солі за будь-яким з пп. 1-13.

17. Спосіб за п. 16, в якому захворювання ссавця являє собою новоутворення або аномальну проліферацію клітин.

18. Спосіб модуляції активності протеїнкінази, в якому піддають контактуванню протеїнкінази з ефективною кількістю сполуки або її солі за одним будь-яким з пп. 1-13.

19. Спосіб за п. 18, в якому протеїнкіназа є PAK4 протеїнкіназою.

Дана заявка претендує на переваги попередньої заявки на патент США №60/642900, поданої 10 січня 2005р., і заявки №60/733770, поданої 4 листопада 2005р., при цьому описи заявок включені у всій їх повноті в дану заявку як посилання.

Даний винахід в загальному значенні стосується нових хімічних сполук і способів. Більш конкретно, у винаході пропонуються нові похідні амінопіролопіразолу і їх аналоги, що мають активність до протеїнкінази, і способи синтезу і застосування таких сполук.

Протеїнкінази являють собою сімейство ферментів, що каталізують фосфорилювання гідроксильних груп специфічних залишків тирозину, серину або треоніну в білках. Звичайно таке фосфорилювання може істотно змінити функцію білка і, отже, протеїнкінази можуть грати основну роль в регуляції широкої безлічі клітинних процесів, що включають обмін речовин, проліферацію клітин, клітинне диференціювання і виживання клітин. Механізм даних клітинних процесів забезпечує базис для націлення на протеїнкінази з метою лікування хворобливих станів, що виникають внаслідок пору-

шення вказаних клітинних процесів або залучення порушення в дані процеси. Приклади таких захворювань включають, але без обмеження, рак і діабет.

Протеїнкінази можуть бути розділені на два типи: протеїнтірозинкінази (ПТК) (PTK) і серинтреонінкінази (СТК) (STK). Як ПТК, так і СТК можуть бути рецепторними протеїнкіназами або нерецепторними протеїнкіназами. PAK являє собою сімейство нерецепторних СТК. p-21-активоване протеїнкіназне (ПАК) сімейство серин/треонінпротеїнкіназ грає важливі ролі в цитоскелетній структурі і клітинному морфогенезі: (Daniels et al., Trends Biochem. Sci. 24: 350-355 (1999); Sells et al., Trends Cell. Biol. 7: 162-167 (1997)). Білки PAK спочатку ідентифікували за їх взаємодією з активними малими GTPазами, Cdc42 і Rac і їх гомологією з дріжджовою кіназою Ste20 (Mancer et al., Nature 367: 40-46 (1994)). В доповнення до опосередкування регуляції актину цитоскелета і злипання клітин за допомогою Cdc42 і Rac (Daniels et al., Trends Biochem. Sci. 24: 350-355 (1999)), було визначено, що деякі білки PAK захи-

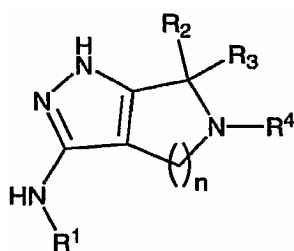
шають клітини від апоптозу (Gnesutta et al., J. Biol. Chem. 276: 14414-14419 (2001); Rudel et al., Science 276: 1571-1574 (1997); Schurmann et al., Mol. Cell. Biol. 20: 453-461 (2000)); модулюють шляхи активовані мітогеном протеїнкінази (MAP) (Bagrodia et al., J. Biol. Chem. 270: 27995-27998 (1995); Brown et al., Curr. Biol. 6: 598-605 (1996); Chaudhary et al., Curr. Biol. 10: 551-554 (2000); Frost et al., EMBO J. 16: 6426-6438 (1997); King et al., Nature 396: 180-183 (1998); Sun et al., Curr. Biol. 10: 281-284 (2000)); опосередковують сигнал рецептора Т-лімфоцитного антигену (TCR) (Yablonski et al., EMBO J. 17: 5647-5657 (1998)); і реагують на пошкодження ДНК (Rolg et al., J. Biol. Chem. 274: 31119-31122 (1999)). Через опосередкування вказаних різноманітних функцій білки ПАК регулюють проліферацію і міграцію клітин.

Нуклеїновокислотні і амінокислотні послідовності ПАК4 розкриті в патенті США №6013500 і депоновані в генному банку під привласненими номерами AF005046 (мРНК) і AADO1210 (амінокислота). Повідомлялося, що модуляція активності людської ПАК4 приводить до змін в клітинних процесах, що впливають на ріст і злипання клітин. Так наприклад, надекспресія ПАК4 в фібробластах приводить до морфологічних змін, які є характерною особливістю онкогенної трансформації, що виникає внаслідок індукування незалежного росту і інгібування апоптозу (Gnesutta et al., J. Biol. Chem. 276: 14414-14419 (2001); Qu et al., Mol. Cell. Biol. 21: 3523-3533 (2001)).

ПАК4 є привабливою мішенню для розробки лікарських засобів, ефективних для використання в процесах і розладах, що включають цитоскелетні альтернативі, такі як, наприклад, рак.

З іншими посиланнями попереднього рівня можна ознайомитися в опублікованій заявці на патент США №2003/0171357 і опублікованій заявці РСТ WO 02/12242.

В одному варіанті в даному винаході пропонується сполука формули I



I

в якій:

$R^1$  вибраний з  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $C_1-C_{12}$  алкілу,  $C_1-C_{12}$  алкілу, заміщеного 1-6  $R^5$ ,  $C_3-C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3-C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного 1-6  $R^5$ ,  $C_2-C_{12}$  алкенілу,  $C_2-C_{12}$  алкенілу, заміщеного 1-6  $R^5$ ,  $C_4-C_{12}$  циклоалкенілу,  $C_4-C_{12}$  циклоалкенілу, заміщеного 1-6  $R^5$ ,  $C_2-C_{12}$  алкінілу,  $C_2-C_{12}$  алкінілу, заміщеного 1-6  $R^5$ , 3-12-членного гетероциклілу, заміщеного 1-6  $R^5$ ,  $C_1-C_6$  аралкілу,  $C_1-C_6$  аралкілу, заміщеного 1-6  $R^5$ ,  $C_1-C_6$  гетероаралкілу,  $C_1-C_6$  гетероаралкілу, заміщеного 1-6  $R^5$ ,  $C_6-C_{10}$  арилу,  $C_6-C_{10}$  арилу, заміщеного 1-6  $R^5$ , 5-12-членного гетероарили і 5-12-членного

гетероарили, заміщеного 1-6  $R^5$ , де два будь-яких суміжних  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати конденсований 4-7-членний цикл, причому вказаний конденсований цикл необов'язково додатково заміщений 1-3  $R^5$ ;

кожний з  $R^2$  і  $R^3$  незалежно вибраний з  $-H$ ,  $C_1-C_6$  перфторалкілу,  $C_1-C_6$  алкілу,  $C_3-C_6$  циклоалкілу,  $-(C_1-C_3\text{алкілен})-(C_3-C_6\text{циклоалкілу})$ ,  $C_2-C_6$  алкенілу,  $C_2-C_6$  алкінілу,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-(L)_m$ -галогеніду,  $-(L)_m$ -CN,  $-(L)_m$ -OH,  $-(L)_m$ -NH<sub>2</sub>,  $-(L)_m$ -( $C_1-C_6$  моноалкіламіно) і  $-(L)_m$ -( $C_2-C_8$  діалкіламіно), при умові, що обидва з  $R^2$  і  $R^3$  не є воднем; або  $R^2$  і  $R^3$  можуть утворювати цикл, вибраний з  $C_3-C_6$  циклоалкілу,  $C_4-C_6$  циклоалкенілу і 3-6-членного гетероциклілу, причому вказаний цикл необов'язково додатково заміщений 1-2 групами, вибраними з  $C_1-C_3$  алкілу,  $C_1-C_3$  перфторалкілу,  $C_1-C_3$  алкокси, оксо,  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -галогеніду,  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -CN,  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -OH,  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -NH<sub>2</sub>,  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -( $C_1-C_6$  моноалкіламіно) і  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -( $C_2-C_8$  діалкіламіно);

$R^4$  вибраний з  $R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)CH(R^1)R^a$ ,  $-C(O)NHCH(R^1)R^b$ ,  $-C(O)OCH(R^a)R^b$ ,  $-C(O)CH(R^1)CH(R^a)R^b$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)NR^aR^b$ ,  $-S(O)OR^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)_2NR^aR^b$  і  $-S(O)_2OR^a$ , де  $R^1$  являє собою H або  $C_1-C_3$  алкіл;

кожний  $R^5$  незалежно вибраний з  $R^c$ ,  $-(L)_m$ -галогеніду,  $-(L)_m$ -CN,  $-(L)_m$ -C(O) $R^c$ ,  $-(L)_m$ -C(O)OR<sup>c</sup>,  $-(L)_m$ -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -C(O)SR<sup>c</sup>,  $-(L)_m$ -OR<sup>c</sup>,  $-(L)_m$ -OC(O) $R^c$ ,  $-(L)_m$ -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -O-C(O)OR<sup>c</sup>,  $-(L)_m$ -NO<sub>2</sub>,  $-(L)_m$ -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -N(R<sup>c</sup>)C(O)OR<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -NR<sup>c</sup>S(O)OR<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -SR<sup>c</sup>,  $-(L)_m$ -S(O)R<sup>c</sup>,  $-(L)_m$ -S(O)OR<sup>c</sup>,  $-(L)_m$ -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,  $-(L)_m$ -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>,  $-(L)_m$ -S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -O-L-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,  $-(L)_m$ -O-L-OR<sup>c</sup> і  $-(L)_m$ -NR<sup>c</sup>-L-OR<sup>d</sup>;

кожний з  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибраний з H,  $-(L)_m$ -( $C_1-C_6$  перфторалкілу),  $C_1-C_{12}$  алкілу,  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -( $C_3-C_{12}$  циклоалкілу),  $-(C_3-C_5\text{циклоалкілен})_m$ -( $C_2-C_{12}$  алкенілу),  $-(L)_m$ -( $C_4-C_{12}$  циклоалкенілу),  $-(C_3-C_5\text{циклоалкілен})_m$ -( $C_2-C_{12}$  алкінілу),  $-(L)_m$ -(3-12-членного гетероциклілу),  $-(L)_m$ -( $C_6-C_{10}$  арилу) і  $-(L)_m$ -(5-12-членного гетероарили), причому кожний з  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  необов'язково незалежно додатково заміщений 1-6  $R^f$ ,  $R^a$  і  $R^b$  або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом, до якого вони приєднані, можуть необов'язково утворювати цикл, вибраний з 3-12-членного гетероциклілу і 5-12-членного гетероарили, причому вказаний цикл необов'язково додатково заміщений 1-6  $R^f$ ;

кожний  $R^f$  незалежно вибраний з оксо,  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -( $C_1-C_6$  перфторалкілу),  $C_1-C_{12}$  алкілу,  $C_2-C_6$  алкенілу,  $C_2-C_6$  алкінілу,  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -( $C_3-C_7\text{циклоалкілу})$ ,  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -(3-7-членного гетероциклілу),  $-(C_1-C_3\text{алкілен})_m$ -(5-7-членного гетероарили),  $-(L)_m$ -галогеніду,  $-(L)_m$ -CN,  $-(L)_m$ -C(O) $R^k$ ,  $-(L)_m$ -C(O)OR<sup>k</sup>,  $-(L)_m$ -C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>j</sup>,  $-(L)_m$ -C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>j</sup>,  $-(L)_m$ -OR<sup>k</sup>,  $-(L)_m$ -OC(O) $R^k$ ,  $-(L)_m$ -NO<sub>2</sub>,  $-(L)_m$ -NR<sup>k</sup>R<sup>j</sup>,  $-(L)_m$ -N(R<sup>k</sup>)C(O)R<sup>j</sup>,  $-(L)_m$ -O-L-NR<sup>k</sup>R<sup>j</sup>,  $-(L)_m$ -SR<sup>k</sup>,  $-(L)_m$ -S(O) $R^k$ ,  $-(L)_m$ -S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, причому кожний  $R^f$  необов'язково незалежно додатково заміщений 1-3 групами, вибраними з  $C_1-C_3$  алкілу, галогеніду і  $C_1-C_3$  перфторалкілу;

кожний з  $R^k$  і  $R^j$  незалежно являє собою  $-H$ ,  $-OH$ ,  $C_1-C_3$  перфторалкіл,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алке-

ніл,  $C_3-C_6$  алкініл,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m-(C_3-C_6 \text{ циклоалкіл})$  або  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m-(3-6\text{-членний гетероцикліл})$ ,  $R^k$  і  $R^l$  можуть необов'язково утворювати цикл, вибраний з 3-7-членного гетероциклілу і 5-7-членного гетероарилу, причому вказаний цикл необов'язково додатково заміщений 1-2 групами, вибраними з  $C_1-C_3$  алкілу,  $C_1-C_3$  перфторалкілу,  $C_1-C_3$  алкокси, оксо,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -галогеніду,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m-CN$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m-OH$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m-NH_2$ ,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m-(C_1-C_6 \text{ моноалкіламіно})$  і  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m-(C_2-C_8 \text{ діалкіламіно})$ ;

кожний L незалежно являє собою двовалентний радикал, вибраний з  $-(C_1-C_6 \text{ алкілену})$ ,  $-(C_3-C_7 \text{ циклоалкілену})$ ,  $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-(C_3-C_7 \text{ циклоалкілену})$  і  $-(C_3-C_7 \text{ циклоалкілен})-(C_1-C_6 \text{ алкілену})$ ;

кожний m незалежно являє собою 0 або 1; і

n являє собою 1, 2 або 3;

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

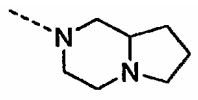
В одному особливому аспекті варіанту і в комбінації з будь-яким іншим особливим сумісним аспектом p дорівнює 1. Кожний з  $R^2$  і  $R^3$  особливо незалежно вибраний з H, незаміщеного  $C_1-C_3$  алкілу і незаміщеного  $C_3-C_5$  циклоалкілу або  $R^2$  і  $R^3$  утворюють цикл, вибраний з незаміщеного циклопропілу, незаміщеного циклобутилу і незаміщеного циклопентилу. Ще більш переважно  $R^2$  являє собою незаміщений метил,  $R^3$  являє собою незаміщений метил.

В іншому особливому аспекті варіанту і в комбінації з будь-яким іншим особливим сумісним аспектом  $R^4$  вибраний з  $-C(O)NHCH(R^a)R^b$ ,  $-C(O)OCH(R^a)R^b$  і  $-C(O)CH(R^1)CH(R^a)R^b$ . Більш переважно  $R^a$  вибраний з  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -фенілу,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(5-12-членного гетероарилу),  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -( $C_3-C_{12}$  циклоалкілу) і  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(3-12-членного гетероциклілу) і  $R^a$  необов'язково додатково заміщений 1-6  $R^f$ ;  $R^b$  вибраний з  $C_1-C_6$  алкілу, заміщеного  $-NRR^k$ , і  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -( $C_1-C_{12}$  гетероциклілу), необов'язково замі-

щеного 1-6  $R^f$ . Ще більш переважно  $R^b$  являє собою метильну групу, заміщену  $-NR^lR^k$ . Найбільш переважно  $R^a$  вибраний з фенілу, 5-12-членного гетероарилу, 3-12-членного гетероциклілу і 3-12-членного циклоалкілу,  $R^a$  необов'язково додатково заміщений 1-6  $R^f$  і  $R^b$  являє собою метильну групу, заміщену  $-NR^lR^k$ .

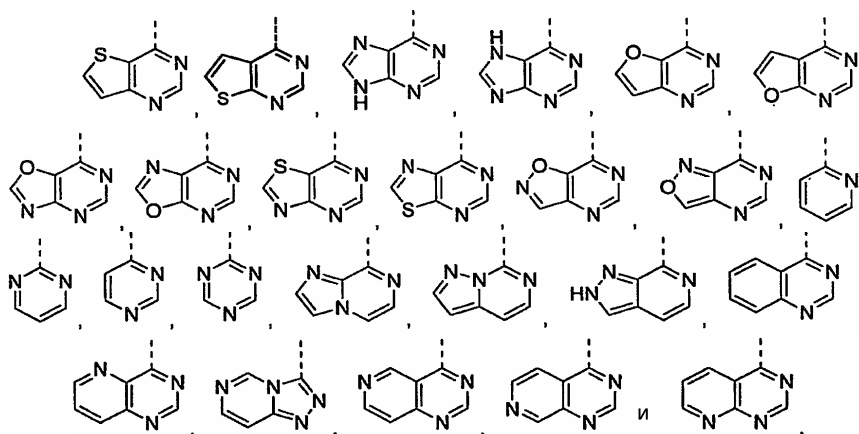
В іншому особливому аспекті винаходу і в комбінації з іншим особливим сумісним аспектом  $R^4$  вибраний з  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)OR^a$  і  $-C(O)CH(R^1)R^a$ , де  $R^b$  вибраний з H і  $C_1-C_3$  алкілу і  $R^1$  вибраний з H і  $C_1-C_3$  алкілу. Більш переважно  $R^a$  вибраний з  $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -фенілу,  $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -(5-12-членного гетероарилу) і  $-(C_3-C_5 \text{ циклоалкілен})$ -(3-12-членного гетероциклілу) і  $R^a$  необов'язково додатково заміщений 1-6  $R^f$ .

В іншому особливому аспекті варіанту і в комбінації з будь-яким іншим особливим сумісним аспектом p дорівнює 1,  $R^4$  є  $-C(O)NR^aR^b$  і де  $R^a$  і  $R^b$  утворюють цикл, вибраний з 3-12-членного гетероциклілу і 5-12-членного гетероарилу, причому цикл містить 1-3 гетероатоми, вибраних з N, O і S і цикл необов'язково додатково заміщений 1-6  $R^f$ . Більш переважно утворений  $R^a$  і  $R^b$  цикл вибраний з піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, піридинілу і



і цикл необов'язково додатково заміщений 1-6  $R^f$ .

В іншому особливому аспекті варіанту і в комбінації з будь-яким іншим особливим сумісним аспектом  $R^1$  являє собою 5-12-членний гетероарил і  $R^1$  необов'язково додатково заміщений 1-6  $R^f$ . Більш конкретно  $R^1$  вибраний з:



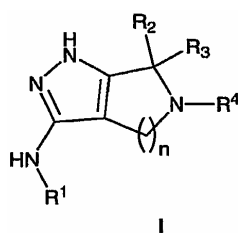
і  $R^1$  необов'язково додатково заміщений 1-5  $R^5$ . Ще більш переважно кожний  $R^5$  незалежно являє собою  $-(L^1)_m$ -( $C_1-C_6$  перфторалкіл),  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -( $C_3-C_4$  циклоалкіл),  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})_m$ -(3-4-членний гетероцикліл), необов'язково заміщений 1-2  $C_1-C_3$  алкілом,  $-(L^1)_m$ -галогенід,  $-(L^1)_m-CN$ , -

$(L^1)_m-C(O)R^k$ ,  $-(L^1)_m-C(O)OR^k$ ,  $-(L^1)_m-C(O)NR^kR^j$ ,  $-(L^1)_m-C(O)SR^j$ ,  $-(L^1)_m-OR^k$ ,  $-(L^1)_m-OC(O)R^k$ ,  $-(L^1)_m-OC(O)NR^kR^j$ ,  $-(L^1)_m-NO_2$ ,  $-(L^1)_m-NR^kR^j$ ,  $-(L^1)_m-N(R^k)C(O)R^j$ ,  $-(L^1)_m-N(R^k)C(O)OR^j$ ,  $-(L^1)_m-O-L^1-NR^kR^j$ ,  $-(L^1)_m-O-L^1-OR^k$ ,  $-(L^1)_m-NR^j-L^1-OR^k$ ,  $-(L^1)_m-SR^k$ ,  $-(L^1)_m-S(O)R^k$ ,  $-(L^1)_m-S(O)OR^k$ ,  $-(L^1)_m-S(O)NR^kR^j$ ,  $-(L^1)_m-S(O)_2R^k$ ,  $-(L^1)_m-S(O)_2OR^k$  або  $-(L^1)_m-S(O)_2NR^kR^j$ , де



кожний з  $R^i$  і  $R^k$  незалежно являє собою H, OH,  $C_1$ - $C_3$  алкіл або  $C_1$ - $C_3$  перфторалкіл або  $R^i$  і  $R^k$  при одному і тому ж атомі азоту утворюють 3-4-членний цикл, вибраний з азиридинілу і азетидинілу;  $L^1$  являє собою двовалентний радикал, вибраний з  $-(C_1-C_3 \text{ алкілену})$ -,  $-(C_3-C_4 \text{ циклоалкілену})$ -,  $-(3-4\text{-членного гетероциклілену})$ -,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -,  $-(C_3-C_4 \text{ циклоалкілену})$ -,  $-(C_3-C_4 \text{ циклоалкілен})$ -,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілену})$ -,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілен})$ -,  $-(3-4\text{-членного гетероциклілену})$ -,  $-(3-4\text{-членний гетероциклілен})$ -,  $-(C_1-C_3 \text{ алкілену})$ -. Найбільш переважно кожний  $R^5$  незалежно являє собою галогенід або  $C_1$ - $C_3$  алкіл.

В іншому варіанті в даному винаході пропонується сполука формули I



в якій:

$R^1$  вибраний з  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1$ - $C_6$  аралкілу,  $C_1$ - $C_6$  аралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1$ - $C_6$  гетероаралкілу,  $C_1$ - $C_6$  гетероаралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , 5-10-членного гетероарила і 5-10-членного гетероарила, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , де два будь-яких суміжних  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати конденсоване 4-7-членне кільце;

кожний з  $R^2$  і  $R^3$  незалежно вибраний з -H, галогеніду, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$  перфторалкілу,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  алкоксіалкілу, незаміщеного  $C_1$ - $C_6$  аліфатичного радикала,  $C_1$ - $C_6$  алкіламіну,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу і  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN;

$R^4$  вибраний з  $R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)NHR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-S(O)R^a$  і  $-S(O)_2R^a$ ;

$R^5$  вибраний з  $R^c$ , -OH, галогеніду, -CN,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NHR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ , -NO<sub>2</sub>, -NHR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>d</sup>, -NHC(O)R<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup> і  $-S(O)_2R^c$ ;

кожний з  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибраний з  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу, замі-

щеного щонайменше одним  $R^f$ , 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , 5-10-членного гетероарила, 5-10-членного гетероарила, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1$ - $C_6$  аралкілу,  $C_1$ - $C_6$  аралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1$ - $C_6$  гетероаралкілу,  $C_1$ - $C_6$  гетероаралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , і  $C_1$ - $C_6$  перфторалкілу; або  $R^a$  і  $R^b$  разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл; або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл;

кожний  $R^f$ , який може бути однаковим або різним, вибраний з галогеніду, -OH, -CN,  $-C(O)R^k$ ,  $-C(O)OR^k$ ,  $-C(O)NR^kR^l$ , оксо, -OR<sup>k</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>, -N(R<sup>k</sup>)C(O)R<sup>l</sup>, -SR<sup>k</sup>, -S(O)R<sup>k</sup>,  $-S(O)_2R^k$ ,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ ,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ , 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, заміщеного 1-4  $R^m$ , 5-10-членного гетероарила, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_1$ - $C_3$  аралкілу,  $C_1$ - $C_3$  аралкілу, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_1$ - $C_3$  гетероаралкілу,  $C_1$ - $C_3$  гетероаралкілу, заміщеного 1-4  $R^m$ , і  $C_1$ - $C_6$  перфторалкілу;

кожний з  $R^k$  і  $R^l$  незалежно вибраний з -H, -OH,  $C_1$ - $C_6$  аліфатичного радикала і  $C_1$ - $C_3$  перфторалкілу;

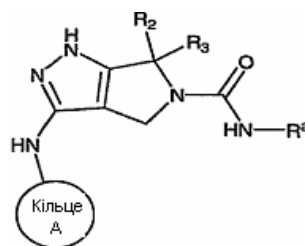
$R^m$  вибраний з галогеніду, -OH, -CN,  $-C(O)R^k$ ,  $-C(O)OR^k$ ,  $-C(O)NR^kR^l$ , оксо, -OR<sup>k</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>, -N(R<sup>k</sup>)C(O)R<sup>l</sup>, -SR<sup>k</sup>, -S(O)R<sup>k</sup>,  $-S(O)_2R^k$  і  $C_1$ - $C_3$  перфторалкілу;

n дорівнює 1, 2 або 3;

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

У особливому аспекті даного варіанту n дорівнює 1.

В іншому варіанті в даному винаході пропонується сполука формули II



в якій:

кожний з  $R^2$  і  $R^3$  незалежно вибраний з -H, галогеніду, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$  перфторалкілу,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  алкоксіалкілу, незаміщеного  $C_1$ - $C_6$  аліфатичного радикала,  $C_1$ - $C_6$  алкіламіну,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу, заміщено-

го 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу і C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN;

Цикл А вибраний з C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, заміщеного щонайменше одним R<sup>5</sup>, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероарилу, заміщеного щонайменше одним R<sup>5</sup>, де два будь-яких суміжних R<sup>5</sup> разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати конденсований 4-7-членний цикл;

R<sup>5</sup> вибраний з R<sup>c</sup>, -OH, галогеніду, -CN, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NHR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NHR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>d</sup>, -NHC(O)R<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup> і -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>;

кожний з R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, 5-10-членного гетероарилу, 5-10-членного гетероарилу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аралкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аралкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> перфторалкілу; або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне кільце;

кожний R<sup>f</sup>, який може бути однаковим або різним, вибраний з галогеніду, -OH, -CN, -C(O)R<sup>k</sup>, -C(O)OR<sup>k</sup>, -C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>j</sup>, оксо, -OR<sup>k</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>k</sup>R<sup>j</sup>, -N(R<sup>k</sup>)C(O)R<sup>j</sup>, -SR<sup>k</sup>, -S(O)R<sup>k</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>m</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>m</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>m</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>m</sup>, 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного 1-4 R<sup>m</sup>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, заміщеного 1-4 R<sup>m</sup>, 5-10-членного гетероарилу, заміщеного 1-4 R<sup>m</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> аралкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> аралкілу, заміщеного 1-4 R<sup>m</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> гетероалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> гетероалкілу, заміщеного 1-4 R<sup>m</sup>, і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> перфторалкілу;

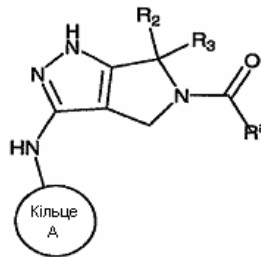
кожний з R<sup>k</sup> і R<sup>j</sup> незалежно вибраний з -H, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аліфатичного радикала і C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> перфторалкілу;

і

R<sup>m</sup> вибраний з галогеніду, -OH, -CN, -C(O)R<sup>k</sup>, -C(O)OR<sup>k</sup>, -C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>j</sup>, оксо, -OR<sup>k</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>k</sup>R<sup>j</sup>, -N(R<sup>k</sup>)C(O)R<sup>j</sup>, -SR<sup>k</sup>, -S(O)R<sup>k</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup> і C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> перфторалкілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

В іншому варіанті в даному винаході пропонується сполука формули III



III

в якій:

кожний з R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> незалежно вибраний з -H, галогеніду, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> перфторалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксіалкілу, незаміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аліфатичного радикала, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіламіну, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу і C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN;

Цикл А вибраний з C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, заміщеного щонайменше одним R<sup>5</sup>, 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероарилу, заміщеного щонайменше одним R<sup>5</sup>, де два будь-яких суміжних R<sup>5</sup> разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати конденсований 4-7-членний цикл;

R<sup>5</sup> вибраний з R<sup>c</sup>, -OH, галогеніду, -CN, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NHR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NHR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)R<sup>d</sup>, -NHC(O)R<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup> і -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>;

кожний з R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> і R<sup>d</sup> незалежно вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, 5-10-членного гетероарилу, 5-10-членного гетероарилу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аралкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аралкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>f</sup>, і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> перфторалкілу; або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл;

кожний R<sup>f</sup>, який може бути однаковим або різним, вибраний з галогеніду, -OH, -CN, -C(O)R<sup>k</sup>, -C(O)OR<sup>k</sup>, -C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>j</sup>, оксо, -OR<sup>k</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>k</sup>R<sup>j</sup>, -N(R<sup>k</sup>)C(O)R<sup>j</sup>, -SR<sup>k</sup>, -S(O)R<sup>k</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>m</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>m</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>m</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу, заміщеного щонайменше одним R<sup>m</sup>, 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного 1-4 R<sup>m</sup>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу, заміщеного 1-4 R<sup>m</sup>, 5-10-членного гетероарилу, 5-10-

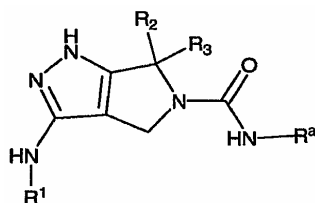
членного гетероарилу, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_1$ - $C_3$  аралкілу,  $C_1$ - $C_3$  аралкілу, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_1$ - $C_3$  гетероалкілу,  $C_1$ - $C_3$  гетероалкілу, заміщеного 1-4  $R^m$ , і  $C_1$ - $C_6$  перфторалкілу;

кожний з  $R^k$  і  $R^l$  незалежно вибраний з -H, -OH,  $C_1$ - $C_6$  аліфатичного радикала і  $C_1$ - $C_3$  перфторалкілу;

$R^m$  вибраний з галогеніду, -OH, -CN,  $-C(O)R^k$ ,  $-C(O)OR^k$ ,  $-C(O)NR^kR^l$ , оксо,  $-OR^k$ ,  $-OC(O)R^k$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^kR^l$ ,  $-N(R^k)C(O)R^l$ ,  $-SR^k$ ,  $-S(O)R^k$ ,  $-S(O)_2R^k$  і  $C_1$ - $C_3$  перфторалкілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

В іншому варіанті в даному винаході пропонується сполука формули IV



IV

в якій:

$R^1$  вибраний з  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1$ - $C_6$  аралкілу,  $C_1$ - $C_6$  аралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1$ - $C_6$  гетероаралкілу,  $C_1$ - $C_6$  гетероаралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероарилу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , де два будь-яких суміжних  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати конденсоване 4-7-членне кільце;

кожний з  $R^2$  і  $R^3$  незалежно вибраний з -H, галогеніду, -CN, -OH,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $C_1$ - $C_3$  перфторалкілу,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  алкоксіалкілу, незаміщеного  $C_1$ - $C_6$  аліфатичного радикала,  $C_1$ - $C_6$  алкіламіну,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH,  $-NH_2$  і -CN,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH,  $-NH_2$  і -CN,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH,  $-NH_2$  і -CN,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу і  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH,  $-NH_2$  і -CN;

$R^5$  вибраний з  $R^c$ , -OH, галогеніду, -CN,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NHR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHR^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-N(R^c)C(O)R^d$ ,  $-NHC(O)R^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-S(O)R^c$  і  $-S(O)_2R^c$ ;

кожний з  $R^a$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибраний з  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу, заміщеного

щонайменше одним  $R^f$ , 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , 5-10-членного гетероарилу, 5-10-членного гетероарилу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1$ - $C_6$  аралкілу,  $C_1$ - $C_6$  аралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1$ - $C_6$  гетероаралкілу,  $C_1$ - $C_6$  гетероаралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , і  $C_1$ - $C_6$  перфторалкілу; або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл;

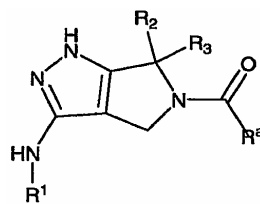
кожний  $R^1$ , який може бути однаковим або різним, вибраний з галогеніду, -OH, -CN,  $-C(O)R^k$ ,  $-C(O)OR^k$ ,  $-C(O)NR^kR^l$ , оксо,  $-OR^k$ ,  $-OC(O)R^k$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^kR^l$ ,  $-N(R^k)C(O)R^l$ ,  $-SR^k$ ,  $-S(O)R^k$ ,  $-S(O)_2R^k$ ,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ ,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ , 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, заміщеного 1-4  $R^m$ , 5-10-членного гетероарилу, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_1$ - $C_3$  аралкілу,  $C_1$ - $C_3$  аралкілу, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_1$ - $C_3$  гетероалкілу,  $C_1$ - $C_3$  гетероалкілу, заміщеного 1-4  $R^m$ , і  $C_1$ - $C_6$  перфторалкілу;

кожний з  $R^k$  і  $R^l$  незалежно вибраний з -H, -OH,  $C_1$ - $C_6$  аліфатичного радикала і  $C_1$ - $C_3$  перфторалкілу;

$R^m$  вибраний з галогеніду, -OH, -CN,  $-C(O)R^k$ ,  $-C(O)OR^k$ ,  $-C(O)NR^kR^l$ , оксо,  $-OR^k$ ,  $-OC(O)R^k$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^kR^l$ ,  $-N(R^k)C(O)R^l$ ,  $-SR^k$ ,  $-S(O)R^k$ ,  $-S(O)_2R^k$  і  $C_1$ - $C_3$  перфторалкілу; і

коли атоми двох суміжних  $R^5$  груп, які безпосередньо приєднані до  $R^1$ , вибрані з вуглецю, азоту, кисню і сірки, тоді вказані суміжні  $R^5$  групи можуть утворювати конденсований 4-7-членний цикл; або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

В іншому варіанті в даному винаході пропонується сполука формули V



V

в якій:

$R^1$  вибраний з  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу,  $C_1$ - $C_{12}$  алкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу,  $C_2$ - $C_{12}$  алкінілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1$ - $C_6$  аралкілу,  $C_1$ - $C_6$  аралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1$ - $C_6$  гетероаралкілу,  $C_1$ - $C_6$  гетероаралкілу, заміщеного щонайменше

одним  $R^f$ ,  $C_6-C_{10}$  арилу,  $C_6-C_{10}$  арилу, заміщеного щонайменше одним  $R^5$ , 5-10-членного гетероари-лу і 5-10-членного гетероари-лу, заміщеного щонайменше одним  $R^5$ , де два будь-яких суміжних  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати конденсований 4-7-членний цикл;

кожний з  $R^2$  і  $R^3$  незалежно вибраний з -H, галогеніду, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>,  $C_1-C_3$  перфторалкілу,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_6$  алкоксіалкілу, незаміщеного  $C_1-C_6$  аліфатичного радикала,  $C_1-C_6$  алкіламіну,  $C_1-C_{12}$  алкілу,  $C_1-C_{12}$  алкілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN,  $C_3-C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3-C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN,  $C_2-C_{12}$  алкенілу,  $C_2-C_{12}$  алкенілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN,  $C_2-C_{12}$  алкінілу і  $C_2-C_{12}$  алкінілу, заміщеного 1 або 2 групами, вибраними з -OH, -NH<sub>2</sub> і -CN;

$R^5$  вибраний з  $R^c$ , -OH, галогеніду, -CN, -C(O) $R^c$ , -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NHR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OR<sup>c</sup>, -OC(O) $R^c$ , -NO<sub>2</sub>, -NHR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O) $R^d$ , -NHC(O) $R^c$ , -SR<sup>c</sup>, -S(O) $R^c$  і -S(O)<sub>2</sub> $R^c$ ;

кожний з  $R^a$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибраний з  $C_1-C_{12}$  алкілу,  $C_1-C_{12}$  алкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_3-C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3-C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2-C_{12}$  алкенілу,  $C_2-C_{12}$  алкенілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2-C_{12}$  алкінілу,  $C_2-C_{12}$  алкінілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_6-C_{10}$  арилу,  $C_6-C_{10}$  арилу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , 5-10-членного гетероари-лу, 5-10-членного гетероари-лу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1-C_6$  аралкілу,  $C_1-C_6$  аралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_1-C_6$  гетероаралкілу,  $C_1-C_6$  гетероаралкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ , і  $C_1-C_6$  перфторалкілу; або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл;

кожний  $R^f$ , який може бути однаковим або різним, вибраний з галогеніду, -OH, -CN, -C(O) $R^k$ , -C(O)OR<sup>k</sup>, -C(O)NR<sup>k</sup> $R^f$ , оксо, -OR<sup>k</sup>, -OC(O) $R^k$ , -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>k</sup> $R^j$ , -N(R<sup>k</sup>)C(O) $R^j$ , -SR<sup>k</sup>, -S(O) $R^k$ , -S(O)<sub>2</sub> $R^k$ ,  $C_1-C_{12}$  алкілу,  $C_1-C_{12}$  алкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ ,  $C_3-C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3-C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ ,  $C_2-C_{12}$  алкенілу,  $C_2-C_{12}$  алкенілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ ,  $C_2-C_{12}$  алкінілу,  $C_2-C_{12}$  алкінілу, заміщеного щонайменше одним  $R^m$ , 3-10-членного гетероциклу, 3-10-членного гетероциклу, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_6-C_{10}$  арилу,  $C_6-C_{10}$  арилу, заміщеного 1-4  $R^m$ , 5-10-членного гетероари-лу, 5-10-членного гетероари-лу, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_1-C_3$  аралкілу,  $C_1-C_3$  аралкілу, заміщеного 1-4  $R^m$ ,  $C_1-C_3$  гетероаралкілу,  $C_1-C_3$  гетероаралкілу, заміщеного 1-4  $R^m$ , і  $C_1-C_6$  перфторалкілу;

кожний з  $R^k$  і  $R^j$  незалежно вибраний з -H, -OH,  $C_1-C_6$  аліфатичного радикала і  $C_1-C_3$  перфторалкілу;

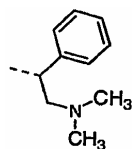
$R^m$  вибраний з галогеніду, -OH, -CN, -C(O) $R^k$ , -C(O)OR<sup>k</sup>, -C(O)NR<sup>k</sup> $R^f$ , оксо, -OR<sup>k</sup>, -OC(O) $R^k$ , -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>k</sup> $R^j$ , -N(R<sup>k</sup>)C(O) $R^j$ , -SR<sup>k</sup>, -S(O) $R^k$ , -S(O)<sub>2</sub> $R^k$  і  $C_1-C_3$  перфторалкілу; і

коли атоми двох суміжних  $R^5$  груп, які безпосередньо приєднані до  $R^1$ , вибрані з вуглецю, азо-

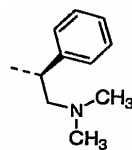
ту, кисню і сірки, тоді вказані суміжні  $R^5$  групи можуть утворювати конденсований 4-7-членний цикл; або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

У деяких варіантах  $R^2$  і  $R^3$  являються -CH<sub>3</sub>.

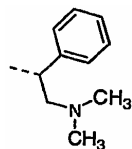
У деяких варіантах  $R^4$  вибраний -C(O) $R^a$ , -C(O)NHR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup> і -C(O)NR<sup>a</sup> $R^b$  і  $R^a$  вибраний з  $C_1-C_{12}$  алкілу,  $C_1-C_{12}$  алкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_3-C_{12}$  циклоалкілу,  $C_3-C_{12}$  циклоалкілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2-C_{12}$  алкенілу,  $C_2-C_{12}$  алкенілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ ,  $C_2-C_{12}$  алкінілу і  $C_2-C_{12}$  алкінілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ . У деяких варіантах  $R^a$  вибраний з циклоалкілу і циклоалкілу, заміщеного  $R^f$ . У деяких варіантах  $R^a$  вибраний з циклопропілу і циклопропілу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ . У деяких варіантах  $R^a$  вибраний з циклопропілу і транс-2-фенілциклопропілу. У деяких варіантах  $R^a$  вибраний з етилу і етилу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ . У деяких варіантах  $R^a$  являє собою



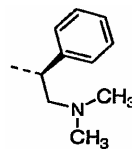
У деяких варіантах  $R^a$  являє собою



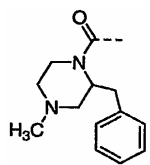
У деяких варіантах  $R^a$  вибраний з етилу і етилу, заміщеного щонайменше одним  $R^f$ . У деяких варіантах  $R^a$  являє собою



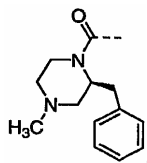
У деяких варіантах  $R^a$  являє собою



У деяких варіантах  $R^4$  являє собою



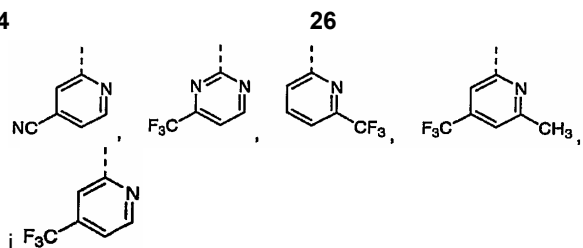
У деяких варіантах  $R^4$  являє собою



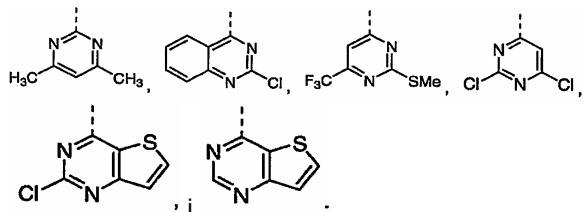
У деяких варіантах  $R^1$  вибраний з 5-10-членного гетероарилу і 5-10-членного гетероари-лу, заміщеного щонайменше одним  $R^5$ . У деяких варіантах цикл А являє собою 5-10-членний гетероарил. У деяких варіантах цикл А являє собою 5-10-членний гетероарил, заміщений щонайменше одним  $R^5$ .

У деяких варіантах 5-10-членний гетероарил вибраний з піролу, фурану, тіофену, оксазолу, тіазолу, піразолу, піридину, піримідину, хіноліну, ізохіноліну, пурину, тетразолу, триазину і карбазолу.

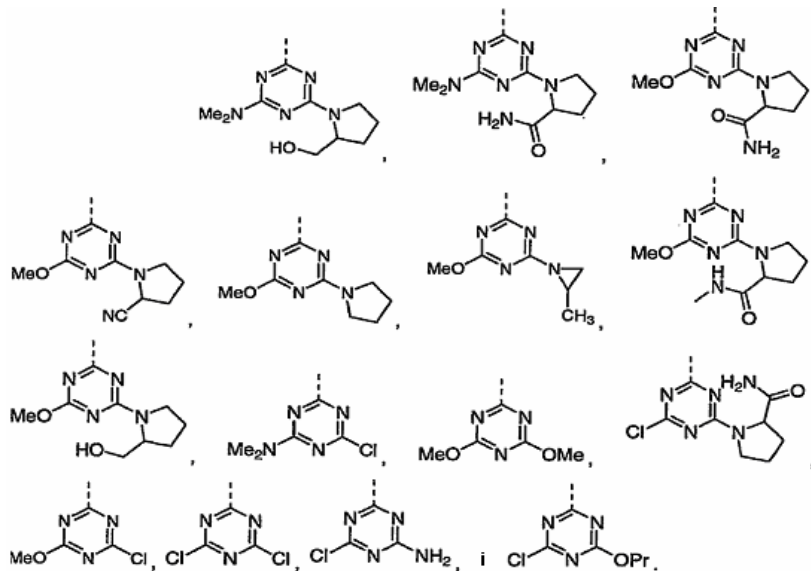
У деяких варіантах 5-10-членний гетероарил, заміщений щонайменше одним  $R^5$ , вибраний з



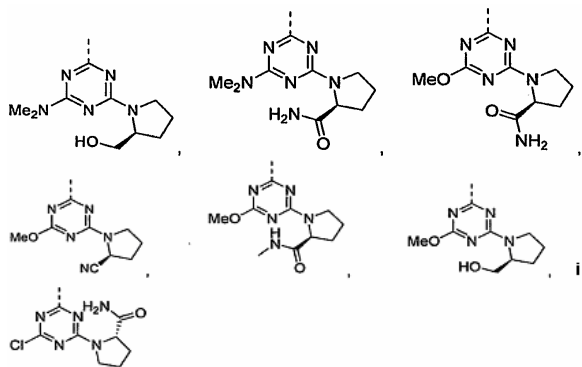
У деяких варіантах 5-10-членний гетероарил, заміщений щонайменше одним  $R^5$ , вибраний з



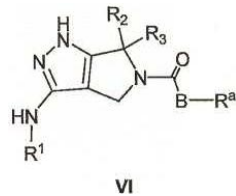
У деяких варіантах 5-10-членний гетероарил, заміщений щонайменше одним  $R^5$ , вибраний з



У деяких варіантах 5-10-членний гетероарил, заміщений щонайменше одним  $R^5$ , вибраний з

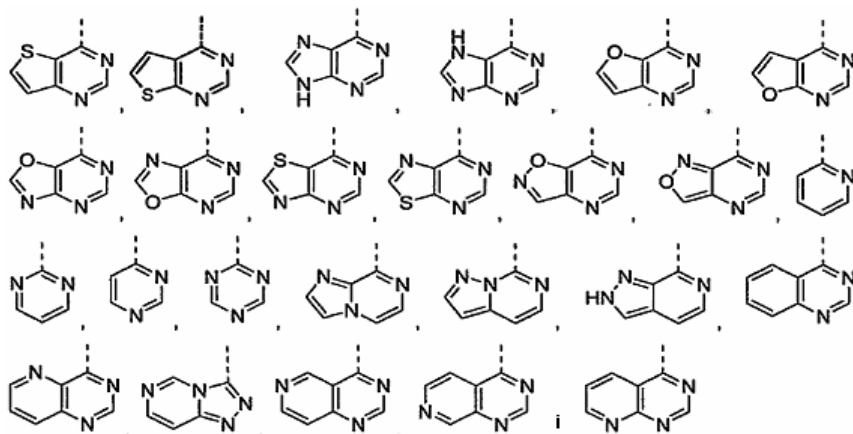


В іншому варіанті в даному винаході пропонується сполука формули VI



в якій:

В являє собою зв'язок,  $-CHR^t$ ,  $-O-$  або  $-NH-$ , де  $R^t$  являє собою H або  $C_1-C_3$  алкіл;  
 $R^1$  вибраний з



і  $R^1$  необов'язково додатково заміщений 1-5  $R^5$ .

$R^2$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_3$  алкіл,  $R^3$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_3$  алкіл або  $R^2$  і  $R^3$  утворюють цикл, вибраний з незаміщеного циклопропілу і незаміщеного циклобутилу;

кожний  $R^5$  незалежно являє собою  $R^x$ ;

кожний  $R^x$  незалежно являє собою  $-(L^1)_m$ -( $C_1$ - $C_6$  перфторалкіл),  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $-(C_1$ - $C_3$  алкілен) $_m$ -( $C_3$ - $C_4$  циклоалкіл),  $-(C_1$ - $C_3$  алкілен) $_m$ -(3-4-членний гетероцикліл), необов'язково заміщений 1-2  $C_1$ - $C_3$  алкілом,  $-(L^1)_m$ -галогенід,  $-(L^1)_m$ -CN,  $-(L^1)_m$ -C(O) $R^k$ ,  $-(L^1)_m$ -C(O)OR $^k$ ,  $-(L^1)_m$ -C(O)NR $^kR^j$ ,  $-(L^1)_m$ -C(O)SR $^j$ ,  $-(L^1)_m$ -OR $^k$ ,  $-(L^1)_m$ -OC(O) $R^k$ ,  $-(L^1)_m$ -OC(O)NR $^kR^j$ ,  $-(L^1)_m$ -NO $_2$ ,  $-(L^1)_m$ -NR $^kR^j$ ,  $-(L^1)_m$ -N( $R^k$ )C(O) $R^j$ ,  $-(L^1)_m$ -N( $R^k$ )C(O)OR $^j$ ,  $-(L^1)_m$ -O-L $^1$ -NR $^kR^j$ ,  $-(L^1)_m$ -O-L $^1$ -OR $^k$ ,  $-(L^1)_m$ -NR $^j$ -L $^1$ -OR $^k$ ,  $-(L^1)_m$ -SR $^k$ ,  $-(L^1)_m$ -S(O) $R^k$ ,  $-(L^1)_m$ -S(O)OR $^k$ ,  $-(L^1)_m$ -S(O)NR $^kR^j$ ,  $-(L^1)_m$ -S(O) $_2R^k$ ,  $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ OR $^k$  або  $-(L^1)_m$ -S(O) $_2$ NR $^kR^j$ , де кожний з  $R^j$  і  $R^k$  незалежно являє собою H, OH,  $C_1$ - $C_3$  алкіл або  $C_1$ - $C_3$  перфторалкіл або  $R^1$  і  $R^k$  при одному і тому ж атомі азоту

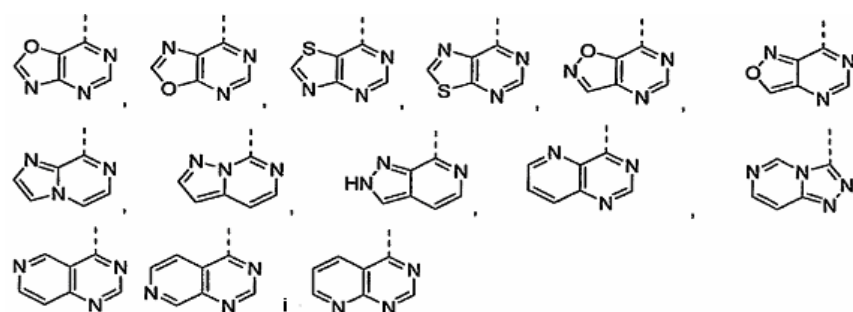
утворюють 3-4-членний цикл, вибраний з азириди-нілу і азетидинілу;  $L^1$  являє собою двовалентний радикал, вибраний з  $-(C_1$ - $C_3$  алкілену)-,  $-(C_3$ - $C_4$  циклоалкілену)-,  $-(3$ -4-членного гетероциклілену)-,  $-(C_1$ - $C_3$  алкілен)-(C $_3$ -C $_4$  циклоалкілену)-,  $-(C_3$ -C $_4$  циклоалкілен)-(C $_1$ -C $_3$  алкілену)-,  $-(C_1$ -C $_3$  алкілен)-(3-4-членного гетероциклілену)- і  $-(3$ -4-членний гетероциклілен)-(C $_1$ -C $_3$  алкілену)-.

$R^a$  вибраний з  $-(C_3$ -C $_7$  циклоалкілен)фенілу,  $-(C_3$ -C $_7$  циклоалкілен)-(5-12-членного гетероарилу),  $-(C_3$ -C $_7$  циклоалкілен)-(3-12-членного гетероциклілу) і  $-(C_3$ -C $_7$  циклоалкілен)-(C $_3$ -C $_{12}$  циклоалкілу),  $R^a$  необов'язково додатково заміщений 1-6 групами, вибраними з оксо і  $R^x$ ; і

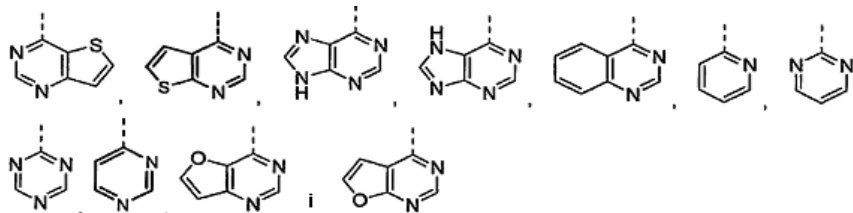
кожний  $m$  незалежно дорівнює 0 або 1;

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

В одному особливому аспекті варіанту і в комбінації з будь-яким іншим особливим сумісним аспектом В є -O-,  $R^2$  являє собою незаміщений метил,  $R^3$  являє собою незаміщений метил. Більш переважно  $R^1$  вибраний з



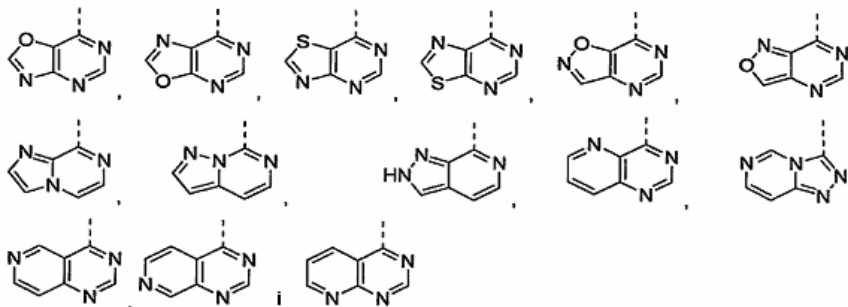
Найбільш переважно  $R^1$  вибраний з



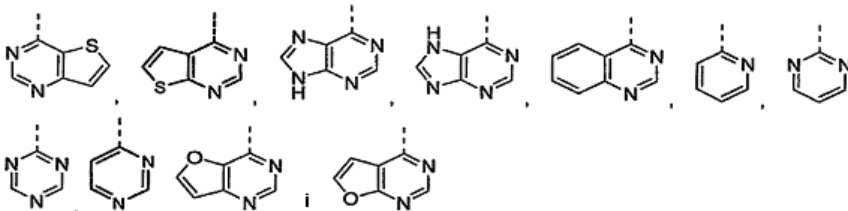


В іншому особливому аспекті варіанту і в комбінації будь-якого іншого особливого сумісного об'єкта В є -NH-, R<sup>2</sup> являє собою незаміщений ме-

тил, R<sup>3</sup> являє собою незаміщений метил. R<sup>1</sup> більш переважно вибраний з



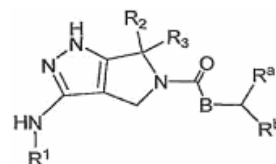
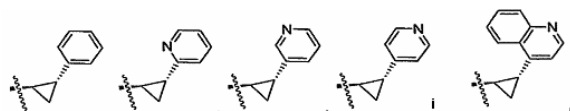
R<sup>1</sup> найбільш переважно вибраний з



В іншому особливому аспекті винаходу в комбінації будь-якого іншого сумісного аспекту R<sup>a</sup> вибраний з циклопропіленфенілу, -циклопропілен-(5-12-членного гетероарилу) і циклопропілен-(3-12-членного гетероциклілу), R<sup>a</sup> необов'язково додатково заміщений 1-6 групами, вибраними з оксо і R<sup>x</sup>. R<sup>a</sup> більш переважно вибраний з

абсолютну стереохімію в центрах атомів вуглецю циклопропіленової групи.

У ще одному іншому варіанті в даному винаході пропонується сполука формули VII

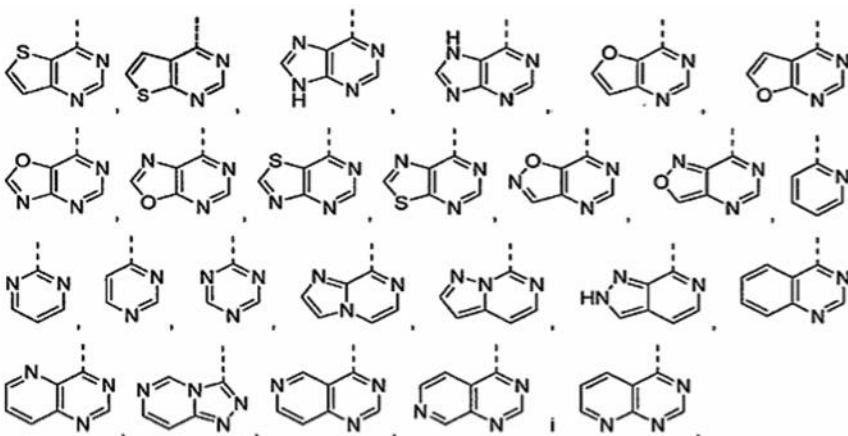


VII

де показана стереохімія означає, що два замісники циклопропіленової групи знаходяться в транс-положенні, R<sup>a</sup> необов'язково додатково заміщений 1-6 групами, вибраними з оксо і R<sup>x</sup>. Показана стереохімія більш переважно представляє

в якій:

В являє собою зв'язок, -CHR<sup>t</sup>-, -O- або -NH-, де R<sup>t</sup> являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкіл; R<sup>1</sup> вибраний з



і  $R^1$  необов'язково додатково заміщений 1-5  $R^5$ .

$R^2$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_3$  алкіл,  $R^3$  являє собою незаміщений  $C_1$ - $C_3$  алкіл або  $R^2$  і  $R^3$  утворюють цикл, вибраний з незаміщеного циклопропілу і незаміщеного циклобутилу;

$R^a$  вибраний з  $-(L^2)_m$ -фенілу,  $-(L^2)_m$ -(5-12-членного гетероарилу),  $-(L^2)_m$ -( $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкілу) і  $-(L^2)_m$ -(3-12-членного гетероциклілу), де  $L^2$  являє собою двовалентний радикал, вибраний з  $-(C_1$ - $C_3$  алкілену)-,  $-(C_3$ - $C_4$  циклоалкілену)-,  $-(C_1$ - $C_3$  алкілен)-( $C_3$ - $C_4$  циклоалкілену)-,  $-(C_3$ - $C_4$  циклоалкілен)-( $C_1$ - $C_3$  алкілену)-,  $-O$ -,  $-(C_1$ - $C_3$  алкілен)- $O$ - і  $-O$ -( $C_1$ - $C_3$  алкілену)- і  $R^a$  необов'язково додатково заміщений 1-6 групами, вибраними з оксо і  $R^k$ ;

$R^b$  являє собою  $-(C_1$ - $C_6$  алкілен) $_m$ - $NR^pR^q$ , де кожний з  $R^p$  і  $R^q$  незалежно являє собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_3$  алкіл або  $R^p$  і  $R^q$  утворюють 3-7-членний гетероцикліл, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з  $O$  і  $N$ , причому вказаний 3-7-членний гетероцикліл необов'язково додатково заміщений 1-3 групами, вибраними з галогеніду і  $C_1$ - $C_3$  алкілу;

кожний  $R^5$  незалежно є  $R^x$ ;

кожний  $R^x$  незалежно являє собою  $-(L^1)_m$ -( $C_1$ - $C_6$  перфторалкіл),  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $-(C_1$ - $C_3$  алкілен) $_m$ -( $C_3$ - $C_4$  циклоалкіл),  $-(C_1$ - $C_3$  алкілен) $_m$ -(3-4-членний гетероцикліл), необов'язково заміщений 1-2  $C_1$ - $C_3$  алкілом,  $-(L^1)_m$ -галогенідом,  $-(L^1)_m$ - $CN$ ,  $-(L^1)_m$ - $C(O)R^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $C(O)OR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $C(O)NR^jR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $C(O)SR^j$ ,  $-(L^1)_m$ -

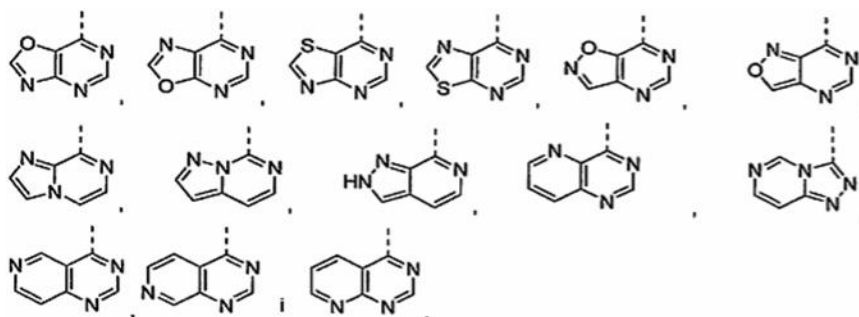
$OR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $OC(O)R^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $OC(O)NR^jR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $NO_2$ ,  $-(L^1)_m$ - $NR^kR^j$ ,  $-(L^1)_m$ - $N(R^k)C(O)R^j$ ,  $-(L^1)_m$ - $N(R^k)C(O)OR^j$ ,  $-(L^1)_m$ - $O-L^1-NR^jR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $O-L^1-OR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $NR^j-L^1-OR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $SR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $S(O)R^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $S(O)OR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $S(O)NR^jR^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $S(O)_2R^k$ ,  $-(L^1)_m$ - $S(O)_2OR^k$  або  $-(L^1)_m$ - $S(O)_2NR^jR^k$ , де кожний з  $R^j$  і  $R^k$  незалежно являє собою  $H$ ,  $OH$ ,  $C_1$ - $C_3$  алкіл або  $C_1$ - $C_3$  перфторалкіл або  $R^j$  і  $R^k$  при одному і тому ж атомі азоту утворюють 3-4-членний цикл, вибраний з азиридинілу і азетидинілу;  $L^1$  являє собою двовалентний радикал, вибраний з  $-(C_1$ - $C_3$  алкілену)-,  $-(C_3$ - $C_4$  циклоалкілену)-,  $-(3$ -4-членного гетероциклілену)-,  $-(C_1$ - $C_3$  алкілен)-( $C_3$ - $C_4$  циклоалкілену)-,  $-(C_3$ - $C_4$  циклоалкілен)-( $C_1$ - $C_3$  алкілену)-,  $-(C_1$ - $C_3$  алкілен)-( $3$ -4-членного гетероциклілену)- і  $-(3$ -4-членний гетероциклілен)-( $C_1$ - $C_3$  алкілену)-; і

кожний  $m$  незалежно дорівнює 0 або 1;

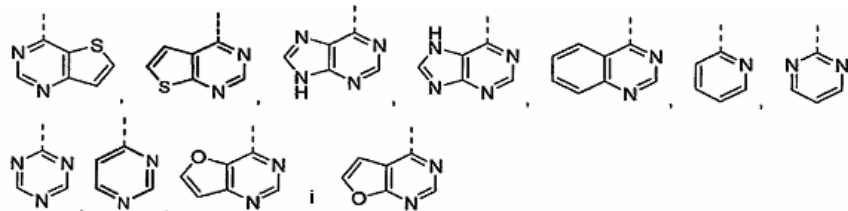
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат.

В одному особливому аспекті варіанту і в комбінації будь-якого іншого сумісного аспекту  $B$ ,  $R^a$ ,  $R^b$  і атом вуглецю, що їх з'єднує, утворюють в атомі вуглецю  $S$ -хіральний центр. Сполука більш переважно має енантиомерну чистоту відносно  $S$ -хірального центра не менше за 90%.

В іншому особливому аспекті варіанту і в комбінації будь-якого іншого особливого сумісного аспекту  $B$  являє собою  $-O-$ ,  $R^2$  являє собою незаміщений метил,  $R^3$  являє собою незаміщений метил.  $R^1$  більш переважно вибраний з



$R^1$  найбільш переважно також вибраний з



В іншому особливому аспекті варіанту і в комбінації будь-якого іншого особливого сумісного об'єкта  $B$  є  $-NH-$ ,  $R^2$  являє собою незаміщений метил,  $R^3$  являє собою незаміщений метил.

$R^1$  більш переважно вибраний з





рин, простий N-бензоїлтриметилметиловий ефір колхіцинової кислоти, доластатин 10, майстансин, ризоксин, таксани, такі як таксол (паклітаксел), доцетаксел (Таксотер), 2'-N-[3-(диметиламіно)пропіл]глутарамат (похідне таксолу), тіохолхіцин, тритилцистеїн, теніпозид, метотрексат, азатіоприн, фторурацил, цитозинарабінозид, 2',2-дифтордеоксицитидин (гемцитабін), адриаміцин і мітаміцин. Алкілюючі засоби, наприклад цис-платин, карбоплатин, оксиплатин, іпроплатин, складний етиловий ефір N-ацетил-DL-саркозил-L-лейцину (Азалея або Азалекс), 1,4-циклогексаксіан-1,4-дикарбамінову кислоту, 2,5-біс(1-азиридиніл)-3,6-діоксодіетиловий ефір (діазиквон), 1,4-біс(метансульфонілокси)бутан (бісульфан або лейкосульфат), хлорзотоцин, кломезон, ціаноморфоліндоксорубіцин, циклодизон, діангідроглактитол, фтордопан, гепсульфам, мітоміцин С, пікантеонемітоміцин С, мітозоламід, 1-(2-хлоретил)-4-(3-хлорпропіл)піперазину, дигідрохлорид, піперазиндіон, піпоброман, порфпроміцин, гірчичний опірогідантоїн, тероксирон, тетраплатин, тіотепа, триетиленмеламін, урацил, хлоргідрат біс(3-мезилоксипропіл)аміну, мітоміцин, нейрозосечовини, такі як циклогексилхлоретилнітрозосечовина, метилциклогексилхлоретилнітрозосечовина, 1-(2-хлоретил)-3-(2,6-діоксо-3-піперидил)-1-нітрозосечовина, біс(2-хлоретил)нітрозосечовина, прокарбазин, дикарбазин, такі як мехлоретамін, циклофосфамід, іфозамід, мелфалан, хлорамбуцил, естрамустигмінатріфосфат, строптозоїн і темозоламід. Антиметаболіти ДНК, наприклад 5-фторурацил, цитозинарабінозид, гідроксисечовина, 3-[(3-гідрокси-2-піридиніл)метилен]гідразинкарботіоамід, дезоксифторуридин, 5-гідрокси-2-формілпіридинтіосемікарбазон, альфа-2'-дезоксигуанозин, афідіколінгліцинат, 5-азадезоксидітидин, бетатіогуанідідезоксирибозид, циклоцитидин, гуаназол, інозинглікодіальдегід, макбецин II, піразолімідазол, кладрибін, пентостатин, тіоглуанін, меркаптопурин, блеоміцин, 2-хлордезоксіденозин, інгібітори тимідилатсинтази, такі як динатрійальтитрексед і динатрійпеметрексед, клофарабін, флоксуридин і флударабін. Антиметаболіти ДНК/РНК, наприклад L-аланозин, 5-азацитидин, ацивідин, аміноптерин і їх похідні, оскільки N-[2-хлор-5-[[2,4-діаміно-5-метил-6-хіназолініл)метил]аміно]бензоїл]-L-аспарагінова кислота, N-[4-[[2,4-діаміно-5-етил-6-хіназолініл)метил]аміно]бензоїл]-L-аспарагінова кислота, N-[2-хлор-4-[[2,4-діаміноптеридиніл)метил]аміно]бензоїл]-L-аспарагінова кислота, розчинний антифол Бейкера, дихлоралілаусон, бреквінар, фтораф, дигідро-5-азацитидин, метотрексат, тетранатрієва сіль, N-(фосфоноацетил)-L-аспарагінової кислоти, піразофуран, триметрексад, плікаміцин, актиноміцин D, криптофіцин і аналоги, такі як криптофіцин-52, або, наприклад, один з переважних антиметаболітів, розкритих в заявці на Європейський патент №239362, такий як N-(5-[N-3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноніл)-L-глутамінова кислота; інгібітор фактора росту; інгібітори клітинного циклу; інтеркалярні антибіоти-

ки, наприклад, адриаміцин і блеоміцин; білки, наприклад, інтерферон; і антигормони, наприклад, антиестрогени, такі як Nolvadex™ (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіоналід). Така спільна терапія може бути проведена одночасним, послідовним або роздільним дозуванням окремих компонентів терапії.

Антиангіогенні засоби включають інгібітори ММП-2 (матрикс-металопротеїназа 2), інгібітори ММП-9 (матрикс-металопротеїназа 9) і інгібітори ЦОГ-II (циклооксигеназа II). Застосовних інгібіторів ЦОГ-II включають CELEBREX™ (алекоксиб), валдекоксиб і рофекоксиб. Приклади застосовних інгібіторів матрикс-металопротеїнази розкриті в: WO 96/33172 (опублікована 24 жовтня 1996р.), заявці на Європейський патент №97304971.1 (подана 8 липня 1997р.), заявці на Європейський патент №99308617.2 (подана 29 жовтня 1999р.), WO 98/07697 (подана 26 лютого 1998р.), WO 98/03516 (опублікована 29 січня 1998р.), WO 98/34918 (опублікована 13 серпня 1998р.), WO 98/34915 (опублікована 13 серпня 1998р.), WO 98/33768 (опублікована 6 серпня 1998р.), WO 98/30566 (опублікована 16 липня 1998р.), описі Європейського патенту №606046 (опублікований 13 липня 1994р.), описі Європейського патенту №931788 (опублікований 28 липня 1999 р.), WO 90/05719 (опублікована 31 травня 1990 р.), WO 99/52910 (опублікована 21 жовтня 1999р.), WO 99/52889 (опублікована 21 жовтня 1999р.), WO 99/29667 (опублікована 17 червня 1999р.), міжнародній заявці РСТ №PCT/IB 98/01113 (подана 21 липня 1998р.), заявці на Європейський патент №99302232.1 (подана 25 березня 1999р.), заявці на патент Великобританії №9912961.1 (подана 3 червня 1999р.), попередній заявці на патент США №60/148464 (подана 12 серпня 1999р.), патенті США №5863949 (опублікований 26 січня 1999р.), патенті США №5861510 (опублікований 19 січня 1999р.) і в описі Європейського патенту №780386 (опублікований 25 червня 1997р.), при цьому всі з вказаних документів включені у всій їх повноті в дану заявку як посилання. Переважні інгібітори ММП-2 і ММП-9 є такими, які мають невелику інгібуючу активність до ММП-1 або не мають такої. Більш переважні інгібітори, які вибірково інгібують ММП-2 і/або ММП-9 відносно інших матрикс-металопротеїназ (тобто ММП-1, ММП-3, ММП-4, ММП-5, ММП-6, ММП-7, ММП-8, ММП-10, ММП-11, ММП-12 і ММП-13).

Приклади інгібіторів ММП включають AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 і наступні сполуки: 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонову кислоту; гідроксіамід 3-оксо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти; гідроксіамід (2R, 3R) 1-[4-(2-хлор-4-фторбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти; гідроксіамід 4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти; 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклобутил)аміно]пропіонову

кислоту; гідроксіамід 4-[4-(4-хлорфенок-си)бензолсульфаніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти; гідроксіамід 3-[4-(4-хлорфенок-си)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-3-карбонової кислоти; гідроксіамід 1-[4-(4-фтор-2-метилбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти; 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метилетил)аміно]пропіонову кислоту; 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїлтетрагідропіран-4-іл)аміно]пропіонову кислоту; гідроксіамід 3-оксо-3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти; гідроксіамід 3-ендо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти; гідроксіамід 3-[4-(4-фторфенок-си)бензолсульфоніламіно]тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти; і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і гідрати.

Приклади інгібіторів сигнальної трансдукції включають засоби, які можуть інгібувати реакції EGFR (рецептор епідермального фактора росту), такі як антитіла EGFR, антитіла EGF і молекули, що є інгібіторами EGFR; інгібітори VEGF (васкулярно-ендотеліальний фактор росту); і інгібітори рецептора erbB2, такі як органічні молекули або антитіла, які зв'язуються з рецептором erbB2, наприклад, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. Of South San Francisco, California, USA).

Інгібітори EGFR розкриті, наприклад, в: WO 95/19970 (опублікований 27 липня 1995р.), WO 98/14451 (опублікований 9 квітня 1998р.), WO 98/02434 (опублікований 22 січня 1998р.) і в патенті США №5747498 (опублікованому 5 травня 1998р.). Інгібітори EGFR включають, але без обмеження, моноклональні антитіла C225 і анти-EGFR 22 Mab (Im Clone Systems Incorporated of New York, New York, USA), сполуки ZD-1839 (AsraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. Of Annadale, New Jersey, USA) і OLX-103 (Merck & Co. Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) і фузотоксин EGF (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

Інгібітори VEGF, наприклад SU-5416 і SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), можуть бути також об'єднані або спільно введені з композицією. Інгібітори VEGF розкриті, наприклад, в: WO 99/24440 (опублікована 20 травня 1999р.), міжнародній заявці PCT №PCT/IB 99/00797 (подана 3 травня 1999р.), в WO 95/21613 (опублікована 17 серпня 1995р.), WO 99/61422 (опублікована 2 грудня 1999р.), патенті США №5834504 (опублікований 10 листопада 1998р.), WO 98/50356 (опублікована 12 листопада 1998р.), патенті США №5883113 (опублікований 16 березня 1999р.), патенті США №5886020 (опублікований 23 березня 1999р.), патенті США №5792783 (опублікований 11 серпня 1998р.), WO 99/10349 (опублікована 4 березня 1999р.), WO 97/32856 (опублікована 12 вересня 1997р.), WO 97/22596 (опублікована 26 червня 1997р.), WO 98/54093 (опублікована 3 гру-

дня 1998р.), WO 98/02438 (опублікована 22 січня 1998р.), WO 99/16755 (опублікована 8 квітня 1999р.) і WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998р.), при цьому всі з вказаних документів включені у всій їх повноті в дану заявку як посилання. Інші приклади деяких специфічних інгібіторів VEGF включають IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); моноклональне антитіло бева-цизумаб (Genentech, Inc. Of South San Francisco, California); і інгіозим, що являє собою синтетичний рибозим від Ribozyme (Boulder, Colorado) і Chiron (Emeryville, California).

Інгібітори рецептора ErbB2, такі як GW-282974 (Glaxo Wellcome pic), і моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of the Woodlands, Texas, USA) і 2B-1 (Chiron) можуть бути введені в комбінації з композицією. Такі інгібітори erbB2 включають інгібітори, розкриті в: WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998р.), WO 99/35146 (опублікована 15 липня 1999р.), WO 99/35132 (опублікована 15 липня 1999р.), WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998р.), WO 97/13760 (опублікована 17 квітня 1997р.), WO 95/19970 (опублікована 27 липня 1995р.), патенті США №5587458 (опублікований 24 грудня 1996р.) і патенті США №5877305 (опублікований 2 березня 1999р.), при цьому всі з вказаних документів включені у всій їх повноті в дану заявку як посилання. Застосовні в даному винаході інгібітори рецептора ErbB2 розкриті також в попередній заявці на патент США №60/117341, поданій 27 січня 1999р., і в попередній заявці на патент США №60/117346, поданій 27 січня 1999 р., при цьому обидві з них включені у всій їх повноті в дану заявку як посилання.

Інші антипроліферативні засоби, які можуть бути використані, включають інгібітори ферменту фарнезилпротейнтрансферази і інгібітори тирозинкінази рецептора PDGFR, включаючи сполуки, розкриті і заявлені в наступних заявках на патент США: 09/221946 (подана 28 грудня 1998р.); 09/454058 (подана 2 грудня 1999р.); 09/501163 (подана 9 лютого 2000р.); 09/539930 (подана 31 березня 2000р.); 09/202796 (подана 22 травня 1997р.); 09/384339 (подана 26 серпня 1999р.); і 09/383755 (подана 26 серпня 1999р.); і сполуки, розкриті і заявлені в наступних попередніх заявках на патент США: 60/168207 (подана 30 листопада 1999р.); 60/170119 (подана 10 грудня 1999р.); 60/177718 (подана 21 січня 1999р.); 60/168217 (подана 30 листопада 1999р.) і 60/200834 (подана 1 травня 2000р.). Кожна з вищезгаданих заявок на патент і попередніх заявок на патент включена у всій її повноті в дану заявку як посилання.

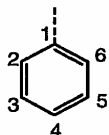
Композиції винаходу можуть бути також використані з іншими засобами, застосовними в терапії аномального клітинного росту або раку, що включають, але без обмеження, засоби, здатні посилювати протипухлинні імунні реакції, такі як антитіла CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитний антиген 4) і інші засоби, здатні блокувати CTLA4; і антипроліферативні засоби, такі як інгібітори фарнезилпротейнтрансферази. Специфічні антитіла CTLA4, які можуть бути використані в даному винаході, включають антитіла, розкриті в попередній заявці на патент США 60/113647 (подана 23 грудня 1998р.),

включений у всій її повноті в дану заявку як посилення.





Якщо не вказано іншим чином, наступні терміни, використані в описі і формулі винаходу, мають нижчеказані значення. Змінні, визначені в даному розділі, такі як R, X і n і подібні, представлені в даному розділі тільки для посилання і це означає, що за межами даного розділу можуть бути використані інші їх визначення. Крім того, багато які з визначених в даному описі груп можуть бути необов'язково заміщені.

Перелік визначень типових замісників в даному розділі наведений лише як приклад і не призначений для обмеження замісників, визначених в якому-небудь іншому розділі опису і в формулі винаходу.

Використаний в даному описі символ [-----] при включенні в хімічну структуру замісника означає, що атом, до якого приєднаний символ [-----], є точкою приєднання замісника до деякого положення іншої молекули. Так наприклад, X в гіпотетичній молекулі  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-X}$  X може бути визначений як X що є



У цьому випадку заміщення [-----], приєднано до довільно нумерованого положення C-1, означає, що C-1 фенільного кільця приєднаний до атома вуглецю метилу.

Символи „” і „”, при спільному використанні в одній молекулі без додаткової вказівки показують лише відносну стереохімію транс- або цис-, коли це є застосовним. Символ „” і символ „”, використані разом або окремо, в комбінації з вказівкою на те, що вони представляють абсолютну стереохімію або з вказівкою «S» або «R» у відповідній хімічній структурі або супроводжувальній хімічній назві, показують абсолютну стереохімію відповідного хірального центра.

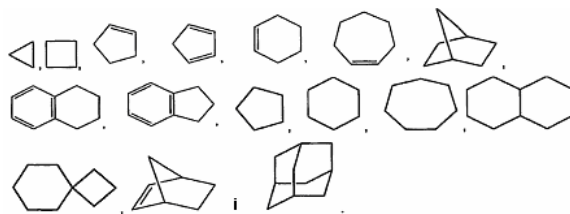
Термін «аліфатичний» стосується  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  вуглеводнів з прямим ланцюгом, розгалуженим ланцюгом або циклічних, які повністю насичені або які містять одну або більше ланок ненасиченості, але які при цьому не є ароматичними. Приклади аліфатичних груп включають лінійні, розгалужені або циклічні алкільні, алкенільні, алкінільні групи і їх гібриди, такі як (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл і т.д. Аліфатична група може бути необов'язково заміщена 1-6 замісниками. Прийнятні замісники в аліфатичній групі включають: 3-12-членний гетероцикліл,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арил, 5-12-членний гетероарил, галогенід,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COR}$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{CONR}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{OCOR}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{SOR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SONR}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ , де R являє собою H,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  алкіл, 3-10-членний гетероцикліл,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арил, 5-12-членний гетероарил.

Термін « $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  алкіл» стосується насиченого вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має 1-12 атомів вуглецю.  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  алкільна група може бути необов'язково замі-

щена щонайменше одним замісником. Прийнятні замісники в  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  алкільній групі включають, але без обмеження, 3-12-членний гетероцикліл,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арил, 5-12-членний гетероарил, галогенід,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COR}$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{CONR}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{OCOR}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{SOR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SONR}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ , де R являє собою H,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  алкіл, 3-10-членний гетероцикліл,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арил, 5-12-членний гетероарил. Приклади  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  алкільних груп включають, але без обмеження, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пентил, неопентил, втор-пентил, гексил, гептил, октил і подібні, включаючи і заміщені форми. Термін «алкіл» стосується, крім того, насиченого вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1-20 атомів вуглецю або 1-12 атомів вуглецю або 1-8 атомів вуглецю або 1-6 атомів вуглецю або 1-4 атоми вуглецю. Термін «нижчий алкіл» особливо стосується алкільної групи, що має 1-4 атоми вуглецю. Алкіл може бути заміщеним або незаміщеним. Прийнятні замісники в алкільній групі є такими ж, як ті, які вказані для  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  алкільної групи.

Термін «циклоалкіл» стосується циклічного насиченого вуглеводневого радикала, що має від 3 до 20 атомів вуглецю. Циклоалкільна група може бути моноциклічною і, коли допустимо, може бути біциклічною або поліциклічною. Циклоалкільна група може бути необов'язково заміщена щонайменше одним замісником. Прийнятні замісники в циклоалкільній групі є такими ж, як ті, які вказані для алкільної групи. Приклади циклоалкільних груп включають, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, ноборніл, адамантил і подібні, включаючи їх заміщені форми.

Термін «неароматичний карбоцикліл» стосується 3-12-членної повністю вуглецевмісної моноциклічної групи, повністю вуглецевмісної групи, що складається з біциклічної або поліциклічної системи, в якій один або декілька циклів можуть містити один або декілька подвійних зв'язків, але жоден з циклів не має повністю зв'язаної рі електронної системи. Приклади неароматичного карбоциклілу включають, але без обмеження, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексادیєніл, адамантаніл, циклогептил, циклогептатриєніл і подібні. Неароматичний карбоцикліл може бути заміщеним або незаміщеним. Типові заміщуючі групи є такими ж, як ті, які вказані для алкільної групи. Пояснювальні приклади неароматичного карбоциклілу зроблені, але без обмеження, від наступних структур:



один вуглець-вуглецевий зв'язок, один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок або бензолне кільце.

Термін «C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкеніл» стосується ненасиченого вуглеводного радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має 2-12 атомів вуглецю. C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенільна група може мати одне або декілька місць ненасиченості (тобто один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків). У випадку, коли C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкеніл має більше за один вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки можуть бути зв'язаними або незв'язаними. C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенільна група може бути необов'язково заміщена щонайменше одним замісником. Прийнятні замісники в C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенільній групі є такими ж, які вказані для C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенільної групи. Приклади C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенілу включають, але без обмеження, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, ізобутеніл і подібні, включаючи їх заміщені форми. Термін «алкеніл» стосується, крім того, ненасиченого вуглеводного радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має 2-20 атомів вуглецю або 2-12 атомів вуглецю або 2-8 атомів вуглецю або 2-4 атоми вуглецю. Алкенільна група може мати одне або декілька місць ненасиченості (тобто один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків). У випадку, коли алкенільна група має більше за один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки можуть бути зв'язаними або незв'язаними. Алкенільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Прийнятні замісники в алкенільній групі є такими ж, як ті, які вказані для C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкільної групи.

Термін «алкокси» стосується -OR<sup>c</sup>, де R<sup>c</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілен)-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкіл). Термін «C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкокси» стосується визначеної в даному описі алкоксильної групи, в якій R<sup>c</sup> має в цілому 1-12 атомів вуглецю.

Термін «алкоксіалкіл» стосується визначеного в даному описі алкілу, заміщеного щонайменше однією алкоксильною групою. Термін «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілалкокси» стосується алкілалкокси, в якому загальне число атомів вуглецю алкілу і його алкоксильних замісників складає від 2 до 6.

Термін «алкіламіно» стосується -NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>, де кожний з R<sup>p</sup> і R<sup>q</sup> незалежно являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілен)-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкіл) при умові, що обидва з R<sup>p</sup> і R<sup>q</sup> не є H. Термін «моноалкіламіно» стосується визначеної в даному описі алкіламіногрупи, в якій один з R<sup>p</sup> і R<sup>q</sup> є H. Термін «діалкіламіно» стосується визначеної в даному описі алкіламіногрупи, в якій жоден з R<sup>p</sup> і R<sup>q</sup> не є H. Термін «C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкіламіно» стосується алкіламіногрупи, що містить 1-10 атомів вуглецю.

Термін «C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкініл» стосується вуглеводного радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 2-12 атомів вуглецю і щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. У тому випадку, коли C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкініл має більше за один вуглець-вуглецевий зв'язок, вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки можуть бути зв'язаними або незв'язаними. C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінільна група може бути необов'язково заміщена щонайменше одним замісником. Прийнятні замісники в C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкініль-

ній групі є такими ж, як ті, які вказані для C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкільної групи. Приклади C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкінілу включають, але без обмеження, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутініл, 2-бутініл і подібні, включаючи їх заміщені форми. Термін «алкініл» крім того, стосується вуглеводного радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 2-20 атомів вуглецю або 2-12 атомів вуглецю або 2-8 атомів вуглецю або 2-6 атомів вуглецю або 2-4 атоми вуглецю і що має щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Алкініл може бути заміщеним або незаміщеним. Прийнятні замісники в алкінільній групі є такими ж, як ті, які вказані для C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкільної групи.

Термін «аміно» стосується -NH<sub>2</sub>.

Термін «C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил» стосується повністю вуглецевої моноциклічної або поліциклічної структури, що містить 6-10 атомів вуглецю і що має повністю зв'язану рі-електронну систему. C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арильна група може бути необов'язково заміщена щонайменше одним замісником. Прийнятні замісники в C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арильній групі є такими ж, як ті, які вказані для C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкільної групи. Приклади C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арилу включають, але без обмеження, феніл і нафтил. Термін «арил», крім того, стосується повністю вуглецевої моноциклічної або поліциклічної структури, що містить 6-20 атомів вуглецю і що має повністю зв'язану рі-електронну систему. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Приклади арилу включають, але без обмеження, антраценіл, фенантренил і периленил.

Термін «аралкіл» стосується визначеного в даному описі алкілу, заміщеного визначеною вище C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арильною групою; наприклад, -CH<sub>2</sub>феніл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>феніл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>феніл, -CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>феніл і подібні і їх похідні. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аралкіл стосується C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, заміщеного C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арильною групою.

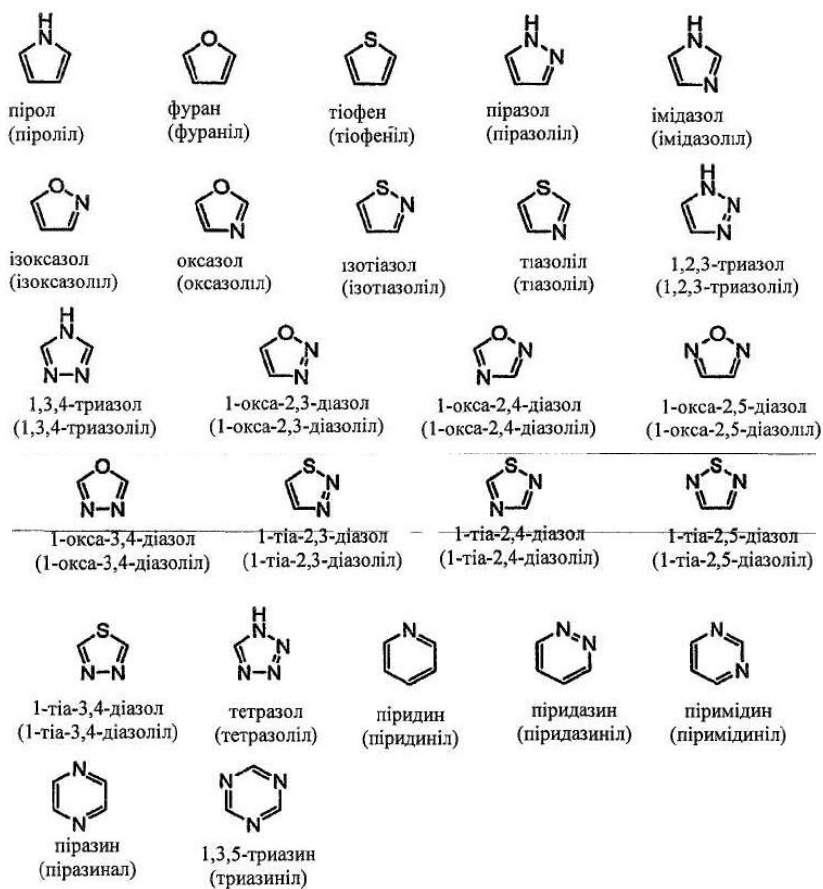
Термін «гетероалкільна» група означає визначений в даному описі алкіл, заміщений 5-12-членною гетероарильною групою; наприклад, -CH<sub>2</sub>піридиніл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>піримідиніл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>імідазоліл і подібні і їх похідні. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкіл стосується C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, заміщеного 5-12-членною гетероарильною групою.

Термін «гетероарил» стосується моноциклічної або конденсованої циклічної групи з 5-12 кільцевих атомів, що містить три або чотири кільцевих гетероатомів, вибраних з N, O і S, при цьому інші кільцеві атоми є атомами C і, крім того, кільце має повністю зв'язану рі-електронну систему. Приклади незаміщених гетероарильних груп включають, але без обмеження, пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тiazол, піразол, піридин, піримідин, хінолін, ізохінолін, пурин, тетразол, триазин і карбазол. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Типові замісники включають C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> аліфатичну групу, 3-10-членний гетероцикл, 6-10-членний арил, галогенід, -NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, -CN, -COR, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO<sub>2</sub>R, -SONR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, в яких R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> аліфатичний радикал, 3-10-членний гетероцикл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, 5-10-членний гетероарил.

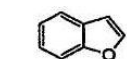
«Фармацевтично прийнятний гетероарил» є таким гетероарилом, який досить стійкий до приєднання до сполуки винаходу, формулюється в

фармацевтичну композицію і потім при необхідності вводиться хворому.

Приклади типових моноциклічних гетероарильних груп включають, але без обмеження:



Приклади біциклічних гетероарильних груп включають, але без обмеження:



бензофуран  
(бензофураніл)



бензотіофен  
(бензотіофеніл)



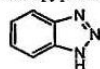
індол  
(індоліл)



бензімідазол  
(бензімідазоліл)



індазол  
(індазоліл)



бензотриазол  
(бензотриазоліл)



піроло[2,3-*b*]піридин  
(піроло[2,3-*b*]піридиніл)



піроло[2,3-*c*]піридин  
(піроло[2,3-*c*]піридиніл)



піроло[3,4-*c*]піридин  
(піроло[3,4-*c*]піридиніл)



піроло[3,4-*b*]піридин  
(піроло[3,4-*b*]піридиніл)



імідазо[4,5-*b*]піридин  
(імідазо[4,5-*b*]піридиніл)



імідазо[4,5-*c*]піридин  
(імідазо[4,5-*c*]піридиніл)



піразоло[4,3-*d*]піридин  
(піразоло[4,3-*d*]піридиніл)



піразоло[4,3-*c*]піридин  
(піразоло[4,3-*c*]піридиніл)



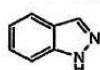
піразоло[3,4-*c*]піридин  
(піразоло[3,4-*c*]піридиніл)



піразоло[3,4-*d*]піридин  
(піразоло[3,4-*d*]піридиніл)



ізоіндол  
(ізоіндоліл)



індазол  
(індазоліл)



пурин  
(пуриніл)



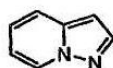
індолізін  
(індолізиніл)



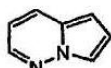
імідазо[1,2-*a*]піридин  
(імідазо[1,2-*a*]піридиніл)



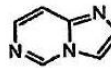
імідазо[1,5-*a*]піридин  
(імідазо[1,5-*a*]піридиніл)



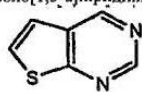
піразоло[1,5-*a*]піридин  
(піразоло[1,5-*a*]піридиніл)



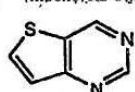
піроло[1,2-*b*]піридазин  
(піроло[1,2-*b*]піридазиніл)



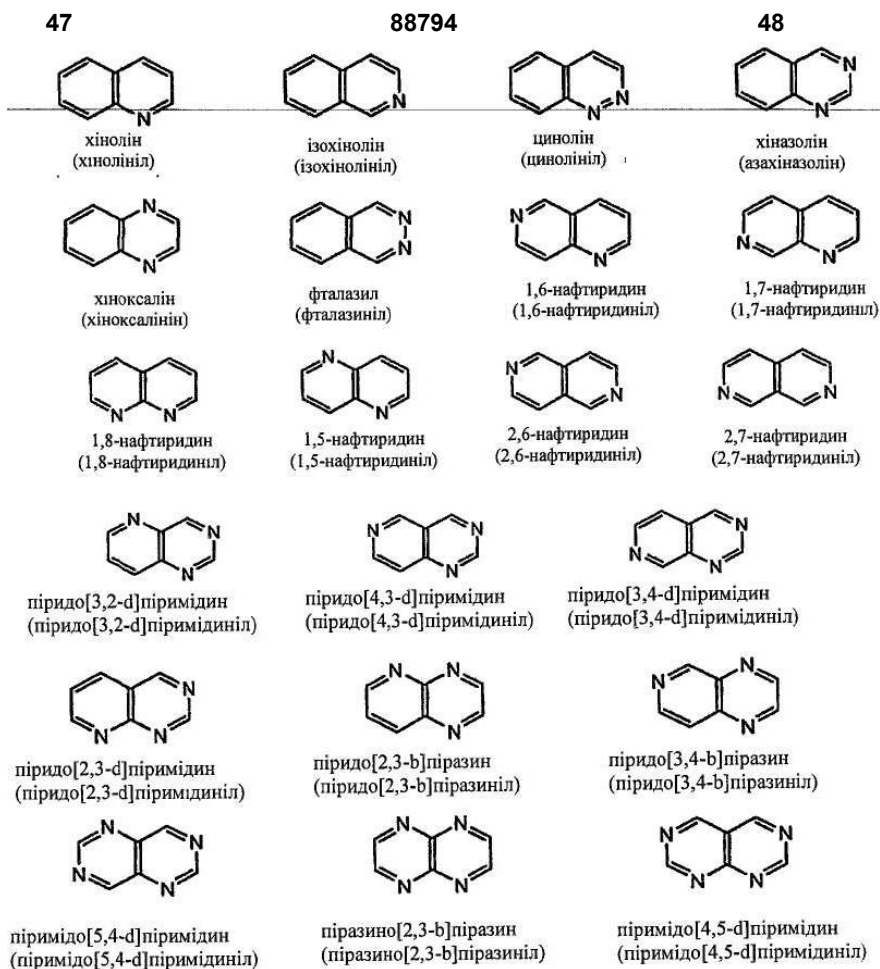
імідазо[1,2-*c*]піримідин  
(імідазо[1,2-*c*]піримідиніл)



тієнопіримідин  
(тієнопіримідиніл)



тієнопіримідин  
(тієнопіримідиніл)

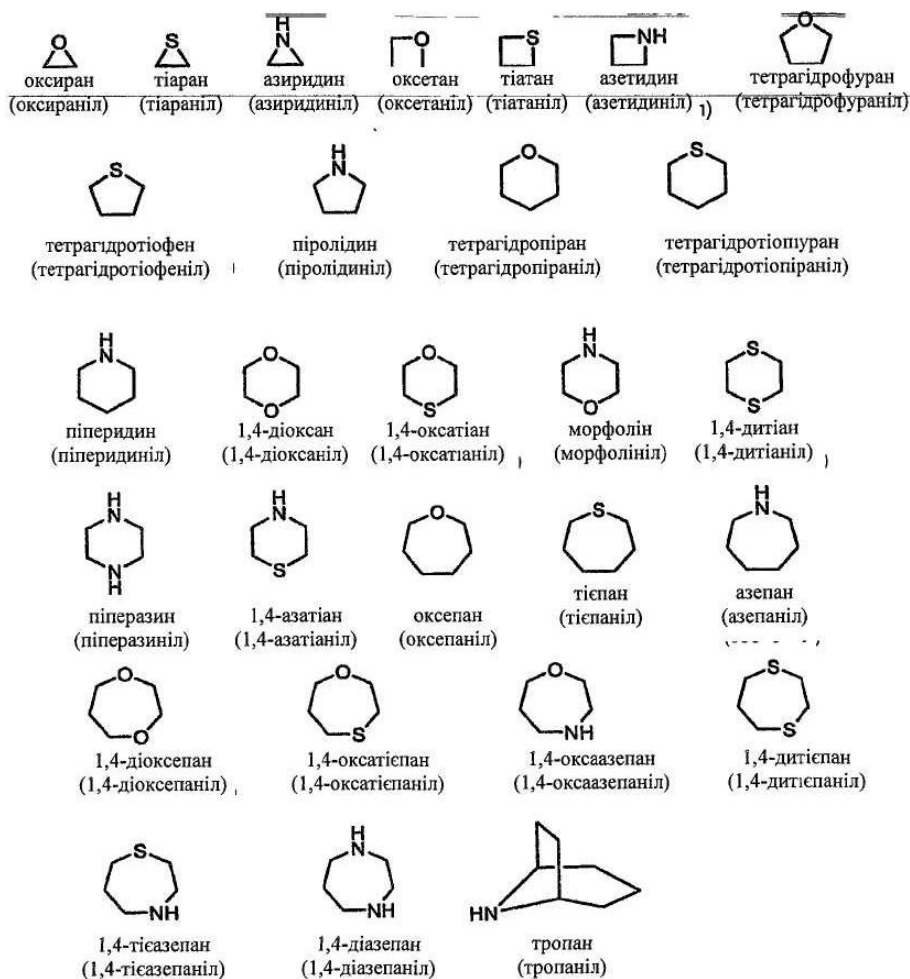


Термін «гетероаліциклічний» або «гетероцикліл» стосується моноциклічної або поліциклічної групи, що має від 3 до 12 кільцевих атомів, де від 1 до 4 кільцевих атомів являють собою гетероатоми, вибрані з N, O і S. «Гетероаліциклічний» або «гетероцикліл» може також мати один або декілька подвійних зв'язків. Однак, «гетероаліциклічний» або «гетероцикліл» не мають повністю зв'язаної ріелектронної системи. «Гетероаліциклічний» або «гетероцикліл» може бути заміщеним або неза-

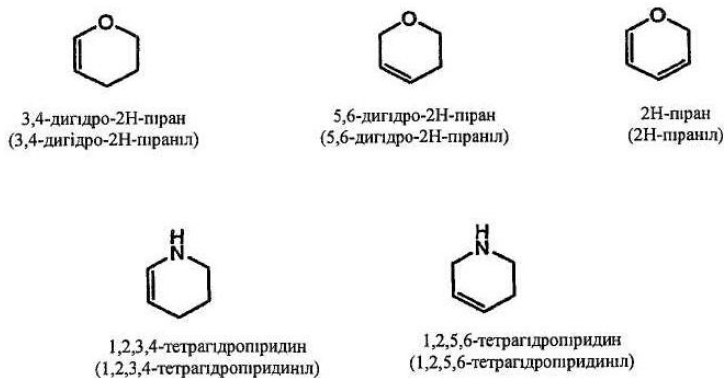
щеним. Типові замісники включають, але без обмеження, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> аліфатичний радикал, 6-10-членний арил, галогенід, -NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, -CN, -COR, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO<sub>2</sub>R, в яких R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкіл, 3-10-членний гетероцикл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, 5-10-членний гетероарил.

Приклади насичених гетероциклічних груп включають, але без обмеження:



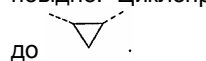



Приклади частково ненасичених гетероциклічних груп включають, але без обмеження:



Коли після «іл» в кінці терміну додається «ен» для утворення нового терміну, новий термін стосується бірадикала, утвореного видаленням одного атома водню з первинного терміну, від якого зроблений новий термін. Так наприклад, алкілен належить до бірадикальної групи, утвореної видаленням одного атома водню з алкільної групи і «метилєн» належить до двовалентного радикала -CH<sub>2</sub>-, зробленого видаленням одного атома водню з метилу. Інші приклади таких бірадикалів включають, але без обмеження, алкенілен, алкінілен, циклоалкілен, фенілен, гетероциклілен, гетеро-

арилєн і (неароматичний ненасичений карбоциклілен), які зроблені від алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, фенілу, гетероциклілу, гетероарилу і (неароматичного ненасиченого карбоциклілу) відповідно. Циклопропілен належить, наприклад, як



так і до .  
«C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілен» стосується, наприклад, всіх 3 наступних груп: -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- і -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-

«Оксо» стосується заміщення кисневим подвійним зв'язком «=O».

«Гідрокси» стосується -ОН.

«Перфторалкіл» стосується алкільної групи, в якій всі з її водневих атомів заміщені атомами фтору.

«Необов'язковий» або «необов'язково» означає, що згодом описана подія або обставина можлива, але це не є необхідним, і що опис включає випадки, коли подія або обставина зустрічається, і випадки, в яких їх немає. Вираз «гетероциклічна група, необов'язково заміщена алкільною групою» означає, наприклад, що алкіл може бути присутнім, але це не є необхідним, і що опис включає ситуації, коли гетероциклічна група заміщена алкільною групою, і ситуації, коли гетероциклічна група не заміщена алкільною групою.

Термін «фармацевтична композиція» стосується суміші однієї або більше розкритих в даному описі сполук або їх фізіологічно/фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів або проліків з іншими хімічними компонентами, такими як фізіологічно/фармацевтично прийнятні носії і ексципієнти. Призначення фармацевтичної композиції складається в забезпеченні введення сполуки в організм.

Використаний в даному описі термін «фізіологічно/фармацевтично прийнятний носій» стосується носія або розріджувача, що не спричиняє значного подразнення в організмі і не пригнічує біологічну активність і властивості введеної сполуки.

Термін «фармацевтично прийнятний ексципієнт» стосується інертної речовини, доданої в фармацевтичну композицію для додаткового сприяння введенню сполуки. Приклади ексципієнтів включають, але без обмеження, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри і різні типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії і поліетиленгліколі.

Використаний в даному описі термін «фармацевтично прийнятна сіль» стосується таких солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вихідної сполуки. Такі солі включають:

(1) адитивні солі кислот, які можуть бути отримані взаємодією вільної основи вихідної сполуки з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і перхлорна кислота і подібні, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавелева кислота, (D) або (L) яблучна кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, винна кислота, лимонна кислота, янтарна кислота або маленова кислота і подібні; або

(2) солі, утворені, коли присутній у вихідній сполуці кислотний протон або заміщений іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію; або координується з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, триметамін, N-метилглюкамін і подібні.

«ПК» стосується рецепторної протеїнтирозинкінази (РТК), нерцепторної або «клітинної» тирозинкінази (КТК) і серинтреонінкіназ (СТК).

Термін «модуляція» або «модулювання» стосується зміни каталітичної активності РТК, КТК і СТК. Модулювання особливо стосується активації каталітичної активності РТК, КТК і СТК, переважно активації або інгібування каталітичної активності РТК, КТК і СТК, що залежить від концентрації сполуки або солі, якої зазнає РТК, КТК і СТК, або більш переважно інгібування каталітичної активності РТК, КТК і СТК.

Термін «каталітична активність» стосується швидкості фосфорилювання тирозину під прямим або непрямим впливом РТК і/або КТК або фосфорилювання серину і треоніну під прямим або непрямим впливом СТК.

Термін «контактування» стосується приведення сполуки даного винаходу і цільового ПК разом таким чином, щоб сполука могла впливати на каталітичну активність ПК або прямо, тобто взаємодією з самою кіназою, або непрямим, тобто взаємодією з іншою молекулою, від якої залежить каталітична активність кінази. Таке «контактування» може бути здійснене «in vitro», тобто в пробірці, чашці Петрі або подібній посудині. Контактування в пробірці може включати тільки сполуку і ПК, що представляє інтерес, або воно може включати цілі клітини. Клітини можна також зберігати або вирощувати на чашках для культури клітин і контактувати із сполукою в такому середовищі. У даному контексті здатність конкретної сполуки впливати на пов'язаний з ПК розлад, тобто  $IC_{50}$  сполуки, може бути визначена перед спробою використання сполук in vivo в більш складних живих організмах. Для клітин, що знаходяться поза організмом, існують численні методи, добре відомі фахівцям в даній галузі, що включають приведення ПК в контакт із сполуками, такі методи включають, але без обмеження, пряму мікроін'єкцію клітин і численні методи перенесення носія через мембрану.

Термін «in vitro» стосується методики, що виконується в штучному середовищі, наприклад, але без обмеження, в такому як пробірка або культуральне середовище.

Термін «in vitro» стосується процедур, здійснюваних в живому організмі, що включає, але без обмеження, мишу, щура або кролика.

Терміни «пов'язаний з ПК розлад», «розлад, що стимулюється ПК» і «аномальна активність ПК» стосуються стану, що характеризується невідповідною, тобто низькою або більш часто надмірною каталітичною активністю ПК, де конкретна ПК може бути РТК, КТК або СТК. Невідповідна каталітична активність може виникнути в результаті або: (1) експресії ПК в клітинах, які не експресують нормально ПК, (2) підвищеної експресії ПК, що приводить до небажаної проліферації, диференціації клітин або клітинного росту і (3) зниженої експресії ПК, що приводить до небажаних знижень проліферації, диференціації клітин і/або клітинного росту. Надмірна активність ПК стосується або ампліфікації гена, що кодує конкретну ПК, або продукування рівня активності ПК, який може корелюватися з таким розладом як проліферація,

диференціація клітин і/або клітинний ріст (тобто коли рівень ПК збільшується, тяжкість одного або декількох симптомів клітинного розладу збільшується). Знижена активність приводить, звичайно, до зворотного співвідношення, тобто коли активність ПК зменшується, тяжкість одного або декількох симптомів клітинного розладу збільшується.

Терміни «лікувати», «лікування» і «терапія» стосуються способу полегшення або усунення опосередкованого ПК клітинного розладу і/або його супутніх симптомів. Дані терміни особливо відносно раку просто означають, що передбачувана тривалість життя індивідуума, що страждає на рак, буде збільшена або що один або декілька симптомів захворювання будуть ослаблені.

Термін «організм» стосується будь-якої живої істоти, що складається щонайменше з однієї клітини. Живий організм може бути зовсім простим, як наприклад, одноклітинний еукаріотний, або складним, як наприклад, ссавець, включаючи людину.

Термін «терапевтично ефективна кількість» стосується такої кількості сполуки, що вводиться, яка полегшує до деякої міри один або декілька симптомів розладу, що піддається лікуванню.

При посиленні на лікування раку терапевтично ефективна кількість стосується такої кількості, яка чинить щонайменше одну з наступних дій:

- (1) зменшує розмір пухлини;
- (2) інгібування (тобто сповільнення до деякої міри, переважно припинення) пухлинного метастазу;
- (3) інгібування до деякої міри (тобто сповільнення до деякої міри, переважно припинення) росту пухлини; і
- (4) полегшення до деякої міри (або переважно усунення) одного або більше симптомів, пов'язаних з раком.

Термін «моніторинг» означає спостереження або виявлення ефекту контактування сполуки з клітиною, що експресує конкретну ПК. Ефект, що спостерігається або виявлений, може бути зміною в клітинному фенотипі, в каталітичній активності ПК з природним зв'язувальним партнером. Методи спостереження або виявлення таких ефектів

добре відомі в даній галузі. Ефект вибирається із зміни або відсутності зміни в клітинному фенотипі, зміни або відсутності зміни в каталітичній активності даної протеїнази або зміни або відсутності зміни у взаємодії даної протеїнази з природним зв'язувальним партнером в кінцевому аспекті винаходу.

Термін «клітинний фенотип» стосується видимої появи клітини або тканини або біологічної функції клітини або тканини. Приклади клітинного фенотипу включають, але без обмеження, розмір клітин, клітинний ріст, проліферацію клітин, диференціацію клітин, здатність до виживання клітин, апоптоз і захоплення і використання поживних речовин. Вказані фенотипічні характеристики можна виміряти методиками, добре відомими в даній галузі.

Термін «природний зв'язувальний партнер» стосується поліпептиду, який зв'язується з конкретною ПК в клітині. Природні зв'язувальні партнери можуть грати роль в поширенні сигналу в опосередкованому ПК процесі сигнальної трансдукції. Зміна у взаємодії природного зв'язувального партнера з ПК може саме виявлятися у вигляді збільшеної або зменшеної концентрації комплексу ПК/природний зв'язувальний партнер і, як результат, в зміні здатності ПК опосередковувати сигнальну трансдукцію, що спостерігається.

Сполуки формул I-VII можуть бути отримані, слідуючи шляхам синтезу, представленим на схемі 1 і схемі 2. На схемі 1 і схемі 2 і в подальшому описі терміни "BOC", "Boc" або "boc" означають N-трет-бутоксикарбоніл, DCM означає  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DIPEA (також відоме як основа Хьюніга) означає діізопропілетиламін, DMA означає N,N-диметилацетамід, "DMF" означає диметилформамід, "DMCO" означає диметилсульфоксид, Et означає  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , "MTBE" означає метил трет-бутиловий ефір, NMP означає 1-метил-2-піролідинон, TEA означає триетиламін, ТФО означає трифтороцтову кислоту, ТГФ означає тетрагідрофуран. Хоч схеми 1 і 2 і опис стосуються сполуки I, схеми 1 і 2 і опис рівним чином застосовні і до сполук II, III, IV, V, VI і VII.

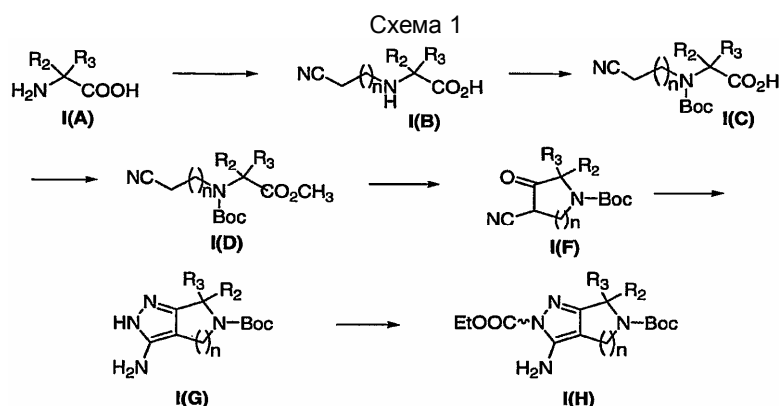
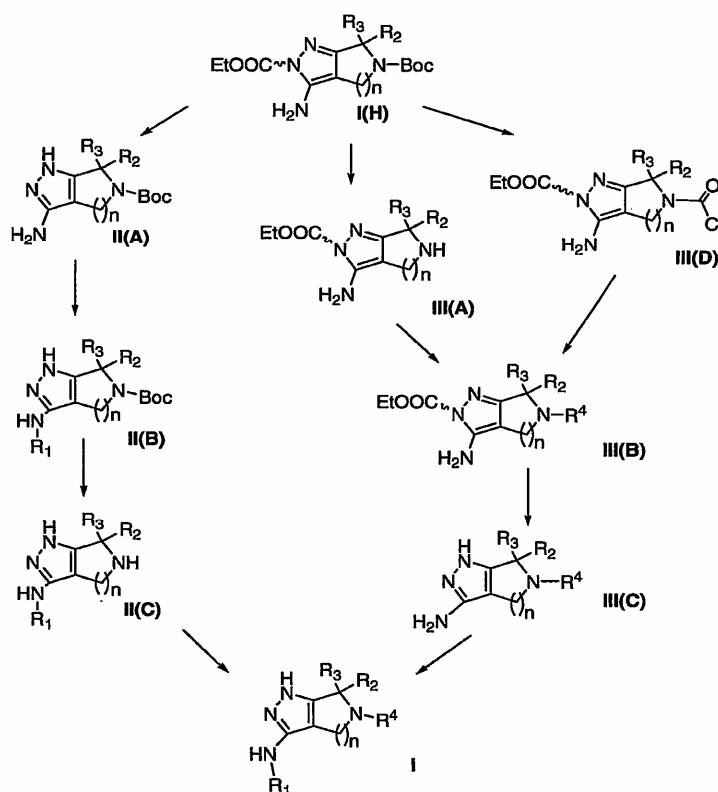


Схема 2



На схемі 1 показаний синтез проміжної сполуки I(H), що використовується для отримання сполуки формули I. Аміногрупу заміщеної амінокислоти I(A) піддають алкілюванню з отриманням сполуки I(B). Звичайно цей процес може бути здійснений шляхом обробки сполуки I(A) алкілюючим агентом в присутності основи. Алкілюючим реагентом, що широко використовується, є група електрофільного подвійного зв'язку. Типовими умовами реакції алкілювання I(A) з участю групи електрофільного подвійного зв'язку є обробка I(A) групою активованого подвійного зв'язку в присутності сильної основи. Подальша водна обробка дає сполуку I(B). Аміногрупу сполуки I(B) потім захищають за допомогою Boc групи з отриманням сполуки I(C). Цей процес звичайно може бути здійснений шляхом обробки сполуки I(B) Boc агентом в присутності основи. Типовими умовами є обробка сполуки I(B) (Boc)<sub>2</sub>O в присутності Me<sub>4</sub>NOH в MeCN як розчинника. Групу карбонової кислоти сполуки I(C) потім перетворюють в групу складного метилового ефіру сполуки I(D). Перетворення групи карбонової кислоти в групу складного метилового ефіру є обробка I(C) метилйодидом в ДМФ в присутності основи. Сполуку I(D) потім піддають внутрішньомолекулярній альдольній конденсації з отриманням сполуки I(F). Цей процес звичайно може бути здійснений шляхом обробки сполуки I(D) сильною основою в апротонному розчиннику. Типовими умовами є обробка сполуки I(D) t-BuOK в толуолі. Подальша водна обробка дає сполуку I(F). Далі сполуку I(F) піддають циклізації 2+3 групою гідрозину з утворенням сполуки I(G). Типовими умовами циклізації є нагрівання із зворотним холодиль-

ником сполуки I(F) з гідрозиним і оцтовою кислотою в EtOH. Потім піразольний азот вільної основи сполуки I(G) ацилюють з отриманням сполуки I(H). Типовими умовами ацилювання є обробка сполуки I(G) хлоретилкарбонатом в ТГФ.

Більш докладні умови синтезу схеми 1 можна знайти в публікації патентної заявки США №2003/0171357 і публікації PCT WO 02/12242, опис яких включені в даний документ як посилання.

На схемі 2 показані два способи, за допомогою яких сполуки формули I можуть бути отримані з проміжної сполуки I(H). У першому способі схеми 2, захисну групу складного етилового ефіру піразольного азоту I(H) видаляють з отриманням сполуки II(A). Ця реакція звичайно може бути проведена обробкою субстрату I(H) основою. Типовими умовами реакції є нагрівання із зворотним холодильником субстрату I(H) в діоксані і DCM в присутності 2-3 еквівалентів LiOH з подальшою водною обробкою. Сполуку II(A) піддають нуклеофільній взаємодії з електрофільною групою R<sup>1</sup> з отриманням сполуки II(B). Цією нуклеофільною взаємодією може бути алкілювання, ацилювання, сульфонування, відновне амінування і безліч інших реакцій, які можуть бути проведені для піразольної аміногрупи сполуки II(A). Типовими умовами алкілювання для перетворення II(A) в II(B) є взаємодія II(A) з R<sup>1</sup>-Cl присутності надмірної кількості основи, такої як DMA і TEA при підвищеній температурі, що дорівнює 80-140°C, і, необов'язково, при впливі НВЧ-випромінювання. Подальша водна обробка дає сполуку II(B). Потім групу Boc на піразольному азоті сполуки II(B) видаляють з отриманням сполу-

ки N(C). Це звичайно досягається обробкою II(B) сильною кислотою. Типовими умовами є обробка сполуки II(B) сумішшю 1:1 ТФО:DCM при кімнатній температурі протягом двох годин. Подальша водна обробка дає сполуку II(C). Альтернативно, перетворення сполуки II(A) в сполуку II(C) може виконуватися в одну стадію. Алкілювання сполуки II(A) і видалення захисної групи *boc* піразольного азоту може виконуватися реакцією в одній посудині. Типовими умовами реакції є змішування субстрату II(A) з алкілюючим реагентом  $R^1\text{-Cl}$ , надмірною кількістю DMA, одним еквівалентом HCl в діоксані при підвищеній температурі і при впливі НВЧ-випромінювання. Далі сполуку II(C) піддають нуклеофільній взаємодії з електрофілом  $R^4$  з отриманням сполуки I. Нуклеофільною взаємодією може бути алкілювання, ацилювання, сульфонування, відновне амінування і інші реакції, які дають повторний алкіламін. Реакція ацилювання сполуки II(C) може виконуватися взаємодією сполуки II(C) з ацилюючою групою  $R^4$ . Типовими умовами реакції ацилювання є взаємодія II(C) з групою  $R^4$  ізоціанату в присутності TEA при кімнатній температурі. Подальша водна обробка дає сполуку I.

У другому способі на схемі 2, групу *boc* на пірольному азоті видаляють з отриманням сполуки III(A). Цей процес звичайно може бути здійснений шляхом обробки сполуки I(H) сильною кислотою. Типовими умовами реакції є обробка сполуки I(H) 4*n* HCl в діоксані і DCM. Подальша водна обробка дає сполуку III(A). Далі сполука III(A) може зазнавати нуклеофільної взаємодії з електрофілом  $R^4$  з отриманням сполуки III(B). Оскільки група  $\text{-NH}_2$ , приєднана до піразолу в сполуці III(A), менш активна, ніж пірольний азот III(A), перетворення III(A) в III(B) може виконуватися без захисту піразольної групи  $\text{-NH}_2$  сполуки III(A). Нуклеофільною взаємодією, що виконується для цього перетворення, може бути алкілювання, ацилювання, сульфонування, відновне амінування. Для досягнення селективності реакції, відносно м'які умови реакції є переважними. Реакцію ацилювання III(A) з отриманням III(B) здійснюють обробкою сполуки III(A) ацилюючим реагентом в присутності основи. Типовими умовами реакції є змішування сполуки III(A) з надмірною кількістю основи, такої як DIPEA, в DCM і додавання отриманого розчину в ізоціанат при 0°C. Реакційну суміш витримують при 0°C протягом двох годин до завершення реакції. Подальша водна обробка дає сполуку III(B).

Селективне ацилювання пірольного азоту в присутності незахищеного  $\text{-NH}_2$ , приєднаного до піразолу, для отримання сполуки III(B), також може бути здійснене виходячи із сполуки I(H), через проміжну сполуку III(D). З пірольного азоту I(H) видаляють захисну групу і додатково ацилюють з отриманням сполуки III(D). Це досягається обробкою сполуки I(H) сильною кислотою, упарюванням реакційної суміші до утворення залишку і подальшою взаємодією залишку з ацилюючим агентом. Типовими умовами реакції є обробка сполуки I(H) 4*n* HCl в діоксані при кімнатній температурі протягом двох годин і подальше видалення всього розчинника. Залишок розчиняють і підлужують основою, такою як DIPEA. Потім отриманий розчин додають до трифосгену при 0°C. Реакційну суміш

залишають перемішуватися при 0°C протягом години. Подальша водна обробка дає сполуку III(D). Потім сиру сполуку III(D) піддають взаємодії з нуклеофілом з отриманням сполуки III(B). Типовими умовами реакції є змішування сполуки III(D) з нуклеофільною аміногрупою  $R^4$  в присутності ненуклеофільного аміну в DCM при кімнатній температурі. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом близько двох годин. Подальша водна обробка дає сполуку III(B).

Захисну групу складного етилового ефіру на піразольному азоті сполуки III(B) видаляють з отриманням сполуки вільної основи III(C). Цей процес звичайно здійснюють обробкою сполуки III(B) основою. Типовими умовами реакції є нагрівання із зворотним холодильником сполуки III(B) в діоксані і DCM в присутності 2-3 еквівалентів LiOH. Подальша водна обробка дає сполуку III(C). Потім сполуку III(C) піддають нуклеофільній взаємодії з електрофільною групою  $R^1$ . Цією нуклеофільною взаємодією може бути ацилювання, алкілювання, сульфонування, відновне амінування або одна з безлічі інших реакцій, що дають функціональну групу аміну. Типовими умовами реакції алкілювання є обробка сполуки III(C) алкілюючим агентом, таким як  $R^1\text{-Cl}$ , в присутності основи, такої як 2 еквіваленти DMA, в розчиннику, такому як NMP, потім реакційну суміш нагрівають, впливаючи НВЧ-випромінюванням, до 140°C протягом чотирьох годин. Подальша водна обробка і очищення дає сполуку формули I.

Якщо не вказано іншого, всі посилання в даному документі на сполуки по винаходу включають посилання на солі, сольвати, гідрати і їх комплекси, і на сольвати, гідрати і комплекси їх солей, включаючи поліморфи, стереоізомери і їх ізотопно мічені варіанти. Фармацевтично прийнятні солі включають солі додавання кислот і солі додавання основ (включаючи дисолі).

Відповідні солі додавання кислот отримують з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають наступні солі: ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, едісилат, есилат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, хібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат і трифторацетат.

Відповідні солі основи отримують з основ, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають наступні солі: алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну і цинку.

Для огляду відповідних солей, дивись "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" під редакцією Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), опис якої включений в даний документ повністю як посилання.

Фармацевтично прийнятна сіль сполук по винаходу може бути легко отримана спільним змішуванням розчинів сполуки і бажаної кислоти або основи, в залежності від ситуації. Сіль може бути осаджена з розчину і зібрана фільтруванням або може бути отримана упарюванням розчинника. Ступінь іонізації солі може змінюватися від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Сполуки по винаходу можуть знаходитися як в несольватованій, так і в сольватованій формах. Термін "сольват" використовується в даному документі для опису молекулярного комплексу, що містить сполуку по винаходу і одну або декілька молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу. Термін "гідрат" використовується, коли розчинником є вода. Фармацевтично прийнятні сольвати, відповідно до винаходу, включають гідрати і сольвати, де розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-ДМСО.

Також в об'єм винаходу включені комплекси, такі як клатрати, комплекси включення ліки-хазяїн, де, на відміну від вищезгаданих сольватів, лікарський препарат і хазяїн присутні в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Також в об'єм винаходу включені комплекси лікарського препарату, що містить два або більше органічних і/або неорганічних компонентів, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях.

Отримані комплекси можуть бути іонізовані, частково іонізовані, або неіонізовані. Для огляду таких комплексів, дивись J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 під редакцією Haleblan (August 1975), опис якої включений в даний документ повністю як посилання.

Також в об'єм винаходу включені поліморфи, проліки і ізомери (включаючи оптичні, геометричні і таутомерні ізомери) сполук по винаходу.

Похідні сполук по винаходу, які самі можуть мати невелику або нефармакологічну активність, але можуть, при введенні пацієнту, бути перетворені в сполуки по винаходу, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні є переважними для застосування як "проліки". Додаткову інформацію по застосуванню проліків можна знайти в «Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi і W Stella) і «Bioreversible Носії в Drug Design», Pergamon Press, 1987 (ed. EB Roche, American Pharmaceutical Association), опис яких включений в даний документ повністю як посилання. Проліки по винаходу можуть, наприклад, бути отримані шляхом заміни відповідних функціональних груп, присутніх в сполуках по винаходу, певними групами, відомими у фахівців в даній галузі як «про-групи», як описано, наприклад, в "Design of Проліки" під редакцією H Bundgaard (Elsevier, 1985), опис якої включений в даний документ повністю як посилання.

Деякі приклади проліків по винаходу включають:

(i) коли сполука містить функціональну групу карбонової кислоти (-COOH), її складний ефір, наприклад, для заміни водню на (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл;

(ii) коли сполука містить функціональну групу спирту (-OH), його ефір, наприклад, для заміни водню на (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлоксиметил; і

(iii) коли сполука містить первинну або вторинну функціональну групу (-NH<sub>2</sub> або NHR, де R≠H), його амід, наприклад, для заміни одного або обох атомів водню на (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алканойл.

Інші приклади груп, що замінюються відповідно до вищезгаданих прикладів і прикладів інших типів проліків, можна знайти у вищезгаданих посиланнях.

Нарешті, деякі сполуки по винаходу можуть самі діяти як проліки інших сполук по винаходу.

Сполуки по винаходу, що містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю, можуть існувати як стереоізомери. Коли сполука по винаходу містить групу алкенілу або алкенілену, можуть мати місце геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. Коли сполука містить, наприклад, кето або оксимну групу або ароматичну групу, може мати місце таутомерна ізомерія (таутомерія). Окрема сполука може мати більш ніж один вид ізомерії.

В об'єм винаходу включені всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполук по винаходу, включаючи сполуки, що мають більш ніж один вид ізомерії, і суміші однієї або декількох цих сполук. Також включені солі додавання кислот або солі основ, де протион є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічний, наприклад, DL-тартрат або DL-аргінін.

Цис/транс ізомери можуть бути розділені звичайними способами, добре відомими в даній галузі, наприклад, хроматографією і фракційною кристалізацією. Звичайні способи отримання/виділення конкретних енантіомерів включають хіральний синтез з відповідного оптично чистого попередника або розщеплення рацемату (або рацемату солі або похідного) використовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може взаємодіяти з відповідною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука містить кислотну або основну групу, кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Отримана діастереоізомерна суміш може бути розкладена хроматографією і/або фракційною кристалізацією і один або обидва діастереоізомеру перетворюються у відповідний чистий енантіомер(и) способами, добре відомими фахівцям в даній галузі.

Хіральні сполуки по винаходу (і їх хіральні попередники) можуть бути отримані в енантіомерно-збагаченій формі, використовуючи хроматографію, звичайно ВЕРХ, на асиметричному полімері з нерухомою фазою, що складається з вуглеводню, звичайно гептан або гексан, що містить від 0 до 50% ізопропанолу, звичайно від 2 до 20%, і від 0 до 5% алкіламіну, звичайно 0,1% діетиламіну. Упарювання елюату дає збагачену суміш.

Стереоізомерні конгломерати можуть бути розділені звичайними способами, добре відомими в даній галузі; дивись, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" під редакцією EL Eliel (Wiley, New York, 1994), опис якої включений в даний документ повністю як посилання.

Винахід також включає ізотопно-мічені сполуки по винаходу, де один або декілька атомів замінені на атом, що має такий же атомний номер, але атомна маса або атомний номер відрізняється від атомної маси або атомного номера, що звичайно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які підходять для включення в сполуки по винаходу, включають ізотопи водню, такі як  $^2\text{H}$  і  $^3\text{H}$ , вуглецю, такі як  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  і  $^{14}\text{C}$ , хлору, такий як  $^{36}\text{Cl}$ , фтору, такий як  $^{18}\text{F}$ , йоду, такі як  $^{123}\text{I}$  і  $^{125}\text{I}$ , азоту, такі як  $^{13}\text{N}$  і  $^{15}\text{N}$ , кисню, такі як  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  і  $^{18}\text{O}$ , фосфору, такий як  $^{32}\text{P}$ , і сірки, такий як  $^{35}\text{S}$ . Деякі ізотопно-мічені сполуки по винаходу, наприклад, що включають радіоактивний ізотоп, використовуються в дослідженнях розподілу лікарських препаратів і/або субстратів в тканинах. Радіоактивні ізотопи тритію,  $^3\text{H}$  і вуглець-14,  $^{14}\text{C}$ , зокрема, використовуються з цією метою в зв'язку з легкістю введення і доступністю способів їх виявлення. Заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій,  $^2\text{H}$ , може давати певні терапевтичні ефекти, зумовлені більш значною метаболічною стабільністю, наприклад, збільшення *in vivo* часу напівжиття або зниження дозування, і тому може бути переважним в деяких випадках. Заміщення позитронно-активними ізотопами, такими як  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  і  $^{13}\text{N}$ , може використовуватися в дослідженнях із застосуванням позитронної емісійної топографії (PET) для оцінки захоплення рецепторів субстрату.

Як правило, ізотопно-мічені сполуки по винаходу можуть бути отримані звичайними способами, добре відомими в даній галузі, або способами, аналогічними описаним в даному документі, використовуючи відповідний ізотопно-мічений реагент замість неміченого реагенту, що застосовується в іншому випадку.

Фармацевтично прийнятні сольвати по винаходу включають сольвати, де розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщений, наприклад  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -ацетон,  $\text{d}_6$ -ДМСО.

Сполуки по винаходу, призначені для фармацевтичного застосування, можуть вводитися у вигляді кристалічних або аморфних продуктів або їх сумішей. Вони можуть бути отримані, наприклад, у вигляді твердих пластинок, порошків або плівок, способами, такими як осадження, кристалізація, сушіння виморожуванням, розпилювальне сушіння або сушіння випаровуванням. З цією метою може використовуватися мікрохвильове або радіочастотне сушіння.

Сполуки можуть вводитися самостійно або в поєднанні з однією або декількома іншими сполуками по винаходу, або в поєднанні з одним або декількома іншими лікарськими препаратами (або у вигляді будь-якого їх поєднання). Звичайно, вони можуть вводитися у вигляді лікарської композиції в поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними наповнювачами. Термін "наповнювач", що використовується в даному документі стосується будь-якого компонента, іншого ніж сполука(и) по винаходу. Вибір наповнювача у великій мірі буде залежати від чинників, таких як конкретний спосіб введення, вплив наповнювача на розчинність і стабільність і вид лікарської форми.

Фармацевтичні композиції, що підходять для доставки сполук по винаходу, і способи їх отримання

будуть легко очевидні для фахівця в даній галузі. Такі композиції і способи їх отримання можна знайти, наприклад, в 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), опис включений в даний документ повністю як посилання.

Пероральний спосіб введення

Сполуки по винаходу можуть вводитися перорально. Пероральний спосіб введення може включати ковтання, так, що сполука поступає в шлунково-кишковий тракт, або може використовуватися букальний або сублінгвальний спосіб введення, при якому сполука поступає в кровотік безпосередньо з ротової порожнини.

Лікарські форми, які підходять для перорального способу введення, включають тверді лікарські форми, такі як таблетки, капсули, що містять тверді частинки рідини або порошки, пастилки (включаючи наповнені рідиною), жувальні гумки, мультити і нано- частинки, гелі, тверді розчини, ліпосому, плівки (включаючи ті, що прилипають до слизової), овулі, спреї і рідкі лікарські форми.

Рідкі лікарські форми включають суспензії, розчини, сиропи і еліксири. Такі лікарські форми можна використовувати як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах і звичайно включають носій, наприклад, вода, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлоза або відповідне масло, і один або декілька емульгатори і/або суспензуючі засоби. Рідкі лікарські форми можуть також бути отримані відновленням твердого продукту, наприклад, з саше.

Сполуки по винаходу можуть також бути використані в швидко розчинних лікарських формах, лікарських формах, що швидко розкладаються, наприклад, описаних в Expert Opinion в Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 під редакцією Liang and Chen (2001), опис якої включений в даному документі повністю як посилання.

Для таблетованих лікарських форм, в залежності від дози, лікарська речовина може складати від 1мас% до 80мас% лікарської форми, більш типово від 5мас% до 60мас% лікарської форми. Крім лікарської речовини, звичайно таблетки можуть містити розпушувальну речовину. Приклади розпушувальних речовин включають: натрій крохмальгліколят, натрій карбоксиметилцелюлозу, кальцій карбоксиметилцелюлозу, кроскармеллозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, нижчий алкіл-заміщену гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, пептизований крохмаль і альгінат натрію. Звичайно, розпушувальна речовина містить від 1мас% до 25мас%, переважно від 5мас% до 20мас% лікарської форми.

Зв'язувальні речовини звичайно використовують для надання таблетованій композиції зв'язувальних якостей. Відповідні зв'язувальні речовини включають: мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукор, поліетиленгліколь, природні і синтетичні смоли, полівінілпіролідон, пептизований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу. Також таблетки можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений розпиленням моногідрат, безводний і тому подібне), манітол, ксиліт, декстроза, сахароза, сорбіт, мікро-

кристалічна целюлоза, крохмаль і двоосновний кальцій фосфат дигідрат.

Також таблетки можуть необов'язково містити поверхнево-активні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і полісорбат 80 і гліданти, такі як діоксид кремнію і тальк. При наявності, поверхнево-активні речовини звичайно присутні в кількостях від 0,2мас% до 5мас% таблетки, і гліданти типово від 0,2мас% до 1мас% таблетки.

Також таблетки звичайно містять мастильні речовини, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, натрій стеарилфумарат і суміші стеарату магнію з натрію лаурилсульфатом. Мастильні речовини звичайно присутні в кількостях від 0,25мас% до 10мас%, переважно від 0,5мас% до 3мас% таблетки.

Інші компоненти, що звичайно застосовуються, включають антиоксиданти, барвники, ароматизатори, консерванти і речовини, що коригують смак.

Звичайно таблетки містять до близько 80мас% лікарської речовини, від близько 10мас% до близько 90мас% зв'язувальної речовини, від близько 0мас% до близько 85мас% розріджувача, від близько 2мас% до близько 10мас% розпушувальної речовини, і від близько 0,25мас% до близько 10мас% мастильної речовини.

Таблеткові суміші можуть пресуватися безпосередньо або за допомогою барабана, що обертається, для формування таблеток. Таблеткові суміші або порції сумішей перед таблетуванням можуть альтернативно бути мокро-, сухо- або в розплавленому вигляді гранульовані, в розплавленому вигляді заморожені або екструдовані. Остаточна композиція може містити один або декілька шарів і може бути покрита оболонкою або не бути покрита оболонкою; або інкапсульована.

Композиції таблеток детально розглядаються в публікації "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, "під редакцією H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), опис включений в даний документ повністю як посилання.

Тверді лікарські композиції для перорального введення можуть бути отримані у вигляді для безпосереднього і/або модифікованого вивільнення. Лікарські композиції для модифікованого вивільнення включають вивільнення із затримкою, тривале, імпульсне, кероване, адресне і запрограмоване вивільнення активної сполуки.

Відповідні композиції для модифікованого вивільнення описані в патенті США № 6106864. Докладний опис інших відповідних способів вивільнення, таких як високоенергетичні дисперсії і осмотичні і покриті оболонкою частинки можна знайти в Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Застосування жувальної гумки для досягнення керованого вивільнення описане в WO 00/35298. Опис цих посилань включений в даний документ повністю як посилання.

#### Парентеральне введення

Сполуки за винаходом можуть також вводитися безпосередньо в кровотік, в м'яз або у внутрішній орган. Відповідні способи парентерального введення включають внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньоочеревинний, інтра-текальний, інтравентрикулярний, інтрауретраль-

ний, інтрастернальний, інтракраніальний, внутрішньом'язовий і підшкірний. Відповідне пристосування для парентерального введення включає шприци з голкою (включаючи мікроголку), шприци без голки і обладнання для вливання.

Лікарські композиції для парентерального введення звичайно являють собою водні розчини, які можуть містити наповнювачі, такі як солі, вуглеводи і буферні засоби (переважно рН дорівнює від 3 до 9), але, для деяких випадків застосування, вони можуть більш відповідним чином отримані у вигляді стерильного неводного розчину або у вигляді сухої форми для застосування в поєднанні з відповідним носієм, таким як стерильна апірогенна вода.

Лікарська композиція для парентерального введення може бути легко отримана в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, використовуючи стандартні фармацевтичні способи, добре відомі фахівцям в даній галузі.

Розчинність сполук по винаходу, розчинів, що використовуються в отриманні для парентерального введення, може бути підвищена шляхом використання відповідних способів отримання лікарських препаратів, таких як включення, що посилюють розчинність.

Лікарські композиції для парентерального введення можуть бути отримані в формі для безпосереднього і/або модифікованого вивільнення активної сполуки. Лікарські композиції для модифікованого вивільнення включають вивільнення із затримкою, тривале, імпульсне, кероване, адресне і запрограмоване вивільнення активної сполуки. Таким чином, сполуки по винаходу можуть бути отримані у вигляді твердої, напівтвердої або тиксотропної рідини для введення як впровадженого накопичувача, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких композицій включають: покриті лікарським препаратом стенти, і PGLA мікросфери.

#### Місцеве введення

Сполуки по винаходу можуть також вводитися місцево на шкіру або слизову оболонку, тобто, дермально або трансдермально. Лікарські композиції з метою місцевого введення включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, перев'язувальні засоби, піни, плівки, шкірні пластири, прокладки, імпланти, тампони, ватки, пов'язки і мікроемulsії. Також можуть застосовуватися ліпосоми. Типові носії включають спирт, воду, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь. Можуть бути включені речовини, що посилюють всмоктування; дивись, наприклад, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 під редакцією Finnin and Morgan (October 1999). Інші засоби місцевого введення включають доставку з допомогою електропорації, іонофорезу, фонофорезу, сонофорезу і мікроголки або шприци без голки (наприклад Powderject™, Bioject™ і так далі). Описи цих посилань включені в даному документі повністю як посилання.

Лікарські композиції для місцевого введення можуть бути отримані в формі для безпосереднього і/або модифікованого вивільнення активної сполуки. Лікарські композиції модифікованого вивільнення активної сполуки включають вивільнення із



затримкою, тривале, імпульсне, кероване, адресне і запрограмоване вивільнення активної сполуки.

Введення шляхом інгаляції/інтраназальне введення

Сполуки за винаходом можуть також вводитися інтраназально або шляхом інгаляції, звичайно в формі сухого порошку (або самостійно, у вигляді суміші, наприклад, в сухій суміші з лактозою, або як складова частина суміші, наприклад, суміші з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з інгалятора з сухим порошком або аерозолі, що розпилюється з балончика, який знаходиться під тиском, насоса, спрея, розпилювача (переважно розпилювача, що використовує електрогідродинаміку для отримання дрібнодисперсного туману) або аерозольного апарату з або без застосування відповідного газу-витісника, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для інтраназального застосування, порошок може містити біоадгезивний засіб, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Балончик, що знаходиться під тиском, насос, спрей, розпилювач або аерозольний апарат містить розчин або суспензію сполуки(к) по винаходу, що містить, наприклад, етанол, водний розчин етанолу або відповідну альтернативну речовину для диспергування, розчинення або вивільнення із збільшенням в об'ємі активної сполуки, газ-витісник(и) як розчинник, і необов'язково поверхнево-активну речовину, таку як сорбітан триолеат, олеїнова кислота або олігомолочна кислота.

Перед застосуванням в композиції сухого порошку або суспензії, готову лікарську форму дрібно подрібнюють до розміру, прийнятого для доставки шляхом інгаляції (звичайно менше за 5 мікрон). Це може бути виконане будь-яким відповідним способом подрібнення, наприклад, подрібненням зі спіральним викидом, подрібненням киплячого шару на струменевому млині, обробкою надкритичного середовища для утворення наночастинок, гомогенізацією під високим тиском, або сушінням розпиленням.

Капсули (отримані, наприклад, з желатину або HPMS), білери і картриджі, для застосування в інгаляторі або інсуляторі, можуть бути отримані таким чином, щоб містити порошкову суміш сполуки за винаходом, відповідну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль, і модифікатор, що підвищує ефективність, такий як 1-лейцин, манітол або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або в формі моногідрату, переважно останнє. Інші відповідні наповнювачі включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу і трегалозу.

Відповідний розчин лікарської композиції для застосування в розпилювачі, що використовує електрогідродинаміку для отримання дрібнодисперсного туману, може містити від 1мг до 20мг сполуки за винаходом на одне включення і об'єм включення може змінюватися від 1мкл до 100мкл. Типова лікарська композиція містить: сполуку за винаходом, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол і хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть застосовуватися замість пропіленгліколю, включають гліцерин і поліетиленгліколь.

До цих лікарських композицій по винаходу, призначених для введення шляхом інгаляції/інтраназального введення можуть додаватися відповідні ароматизатори, такі як ментол і левоментол або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахариннатрій.

Лікарські композиції для введення шляхом інгаляції/інтраназального введення можуть бути отримані для прямого і/або модифікованого вивільнення активної сполуки, використовуючи, наприклад, полі(DL-молочна-когліколева кислота (PGLA)). Лікарські композиції для модифікованого вивільнення включають вивільнення із затримкою, тривале, імпульсне, кероване, адресне і запрограмоване вивільнення активної сполуки.

У разі застосування інгаляторів і аерозолів з сухим порошком, однакратна доза визначається клапаном, за допомогою якого доставляється певна кількість лікарського засобу. Звичайно, однакратна доза для введення по винаходу встановлюється по визначеній дозі або "пшику", що містить необхідну кількість сполуки по винаходу. Повна денна доза може вводитися однакратною дозою або, як правило, розділеними дозами протягом дня.

Ректальне/інтравагінальне введення

Сполуки по винаходу можуть вводитися ректально або вагінально, наприклад, в формі свічок, песаріїв або спринцюванням. Звичайною основою для свічок є масло какао, однак, в залежності від ситуації, можуть застосовуватися різні альтернативи.

Лікарські композиції для ректально-го/вагінального введення можуть бути отримані для прямого і/або модифікованого вивільнення активної сполуки. Лікарські композиції для модифікованого вивільнення включають вивільнення із затримкою, тривале, імпульсне, кероване, адресне і запрограмоване вивільнення активної сполуки.

Офтальмологічне введення

Також сполуки по винаходу можуть вводитися безпосередньо в око або у вухо, звичайно в формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному рН-встановленому стерильному сольовому розчині. Інші лікарські композиції, що підходять для офтальмологічного введення і введення у вухо, включають: мазі, що розсмоктуються (наприклад, гемостатична губка, колаген) і імпланти, що не розсмоктуються (наприклад, силікон), капсули, лінзи і корпускулярні або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Полімер, такий як поперечношита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, віск Gelan, може бути включений разом з консервантом, таким як хлорид бензалконію. Такі лікарські композиції також можуть доставлятися з допомогою іонтофорезу.

Лікарські композиції для офтальмологічного/у вухо введення можуть бути отримані для прямого і/або модифікованого вивільнення лікарської сполуки. Лікарські композиції для модифікованого вивільнення включають вивільнення із затримкою,

тривале, імпульсне, кероване, адресне і запрограмоване вивільнення активної сполуки.

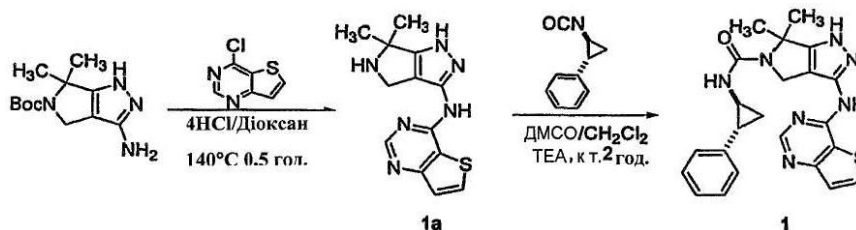
#### Інші способи

З метою підвищення своєї розчинності, швидкості розчинення, виправлення смаку, біодоступності і/або стабільності для використання в будь-якому з вищезгаданих способів введення, сполуки по винаходу можуть об'єднуватися з розчинними макромолекулярними об'єктами, такими як циклодекстрин і його відповідними похідними або поліетилєнглїколь-вмісними полімерами.

Комплекси лікарський препарат-циклодекстрин, наприклад, виявляються, як правило, корисними для більшості лікарських форм і способів введення. Можуть використовуватися як комплекси включення, так і не включення. Як альтернатива прямому комплексоутворенню з лікарським препаратом, як допоміжна добавка, тобто як носій, розріджувач або розчинник, може використовуватися циклодекстрин. З цією метою, частіше за все використовуються альфа-, бета- і гамма-циклодекстрини, приклади яких можна знайти в публікації РСТ № WO 91/11172, WO 94/02518 і WO 98/55148, опис яких включений в даному документі повністю як посилання.

#### Дозування

Кількість активної сполуки, що вводиться, буде залежати від суб'єкта, що піддається лікуванню, тяжкості захворювання або розладу, швидкості введення, виду сполуки і думки лікуючого лікаря. Однак, ефективна доза звичайно знаходиться в межах від близько 0,001 до близько 100мг на кг ваги тіла в день, переважно від близько 0,01 до близько 35мг/кг/день, одноразовій або розділеній дозах. Для людини вагою 70кг, доза може складати від близько 0,07 до близько 7000мг/день, переважно близько від 0,7 до близько 2500мг/день. У деяких випадках, рівні дози, нижче нижньої межі вищезгаданого діапазону, можуть бути більш ніж достатніми, тоді як в інших випадках можуть використовуватися ще більші дози без виникнення якого-небудь небажаного побічного ефекту, у разі таких великих доз, звичайно ділять на декілька маленьких доз для введення протягом дня.



Отримання сполуки 1a: N-(6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)тієно[3,2-д]піримідин-4-амін.

До перемішаного розчину трет-бутил 3-аміно-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилату (0,62г, 2,46ммоль) в DMA (3мл) додавали 4-хлортієно[3,2-д]піримідин (0,44г, 1,05екв.) і 4н розчин HCl в 1,4-діоксані (0,65мл, 1,05екв.). Отриману суміш нагрівали до 140°C протягом 0,5 години в мікрохвильовій печі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і сполука 1a випадала в осад. Фільтрування і промивання

#### Набір з частин

Оскільки може виникнути необхідність введення поєднання активної сполуки, наприклад, з метою лікування конкретного захворювання або стану, то в галузь даного винаходу включені дві або декілька фармацевтичних композицій, принаймні одна з яких містить сполуку по винаходу, які можуть звичайно об'єднуватися в формі набору, що підходять для спільного введення композицій. Таким чином, набір по винаходу включає дві або більше окремих фармацевтичних композицій, принаймні одна з яких містить сполуку по винаходу, і призначена для самостійного зберігання вказаної композиції, такої як контейнер, окрема посудина або окремий пакет з фольги. Прикладом такого набору є добре відома блістерна упаковка, що використовується для упаковки таблеток, капсул і тому подібного.

Зокрема набір по винаходу є прийнятним для введення різних лікарських форм, наприклад, пероральних і парентеральних, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування або для титрування окремих композицій одна з одною. Для дотримання правил прийому лікарського засобу, набір звичайно містить інструкції по введенню і пам'ятку.

#### Приклади

У наступних прикладах і способах отримання терміни "BOC", "Boc" або "boc" означають N-трет-бутоксикарбоніл, DCM означає CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DIEA або DIEA означає діізопропілетиламін, DMA означає N,N-диметилацетамід, "ДМФ" означає диметилформамід, "ДМСО" означає диметилсульфоксид, "DPPP" означає 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан, "HOAc" означає оцтову кислоту, "IPA" означає ізопропіловий спирт. "MTBE" означає метил трет-бутиловий ефір, "NMP" означає 1-метил-2-піролідіон, TEA означає триетиламін, ТФО означає трифтороцтову кислоту.

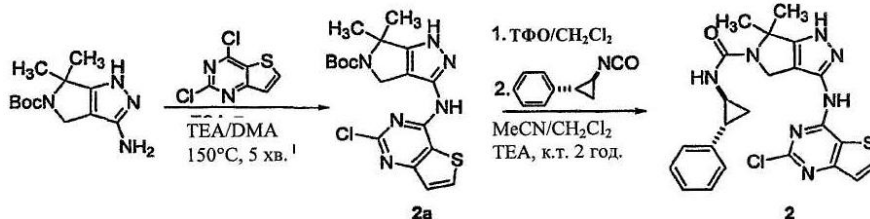
#### Конкретні приклади:

Приклад 1: 6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-3-фенілциклопропіл]-3-(тієно[3,2-д]піримідин-4-іламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> давали сполуку 1a у вигляді жовтого твердого продукту (0,48г, 68% вихід). Сполуку 1a безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення. LCMS (API-ES, M+H<sup>+</sup>): 287,0.

До перемішаної суміші сполуки 1a (0,12г, 0,42ммоль) і TEA (0,117мл, 2екв.) в ДМСО (1мл) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2мл) додавали транс-2-фенілциклопропілізоціанат (0,068мл, 1,1екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш очищали з допомогою препаративної ВЕРХ з отри-

манням вказаної в заголовку сполуки 1 у вигляді твердого продукту білого кольору (0,019г, 10%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,06 (м, 1H), 1,11 (м, 1H), 1,68 (д,  $J=4,04\text{Гц}$ , 6H), 1,98 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 7,01-7,07 (м, 3H), 7,11-7,17 (м, 2H), 7,34 (д,  $J=5,56\text{Гц}$ , 1H), 8,04 (д,  $J=5,31\text{Гц}$ , 1H), 8,59 (с, 1H).



Отримання сполуки 2a: Трет-бутил-3-[(2-хлортієно[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.

До перемішуваної розчину трет-бутил 3-аміно-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилату (2,4г, 9,5ммоль) в DMA (10мл) додавали 2,4-дихлортієно[3,2-d]піримідин (2,05г, 1,05екв.) і триетиламін (2,64мл, 2екв.). Отриману суміш нагрівали до  $150^\circ\text{C}$  протягом 5 хвилин в мікрохвильовій печі. Додавали насичений  $\text{NaHCO}_3$  і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі. Залишок промивали метиленхлоридом. Сполуку 2a (2,71г, 68%) отримували у вигляді твердого продукту коричневого кольору і безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення. LCMS (API-ES,  $\text{M}+\text{H}^+$ ): 421.

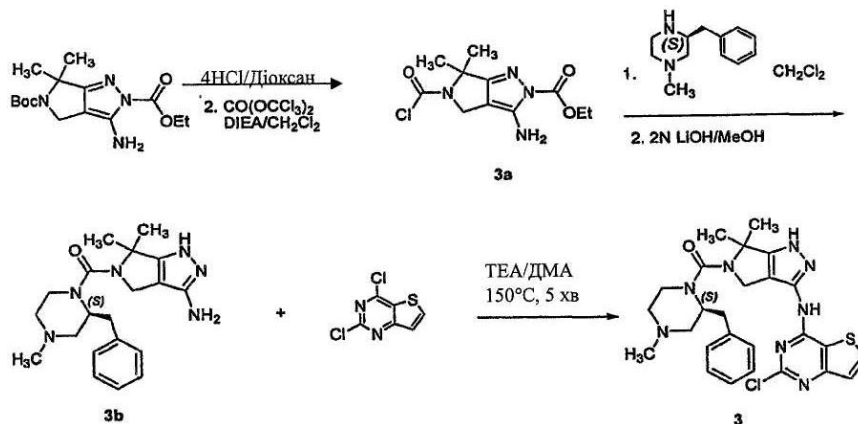
До суміші сполуки 2a, що перемішується, (0,102г, 0,24ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) додавали ТФО (2мл). Отриману суміш перемішували при кімнат-

Аналіз ( $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OS}\cdot 0,3\text{HOAc}\cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ ) С, Н, N. ВЕРХ: чистота >95%.

Приклад 2: 3-[(2-хлортієно[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.

ній температурі протягом 2 годин. Після упарювання реакційної суміші у вакуумі, додавали розчин TEA (135мл, 4екв.) в MeCN (1мл)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл), а потім транс-2-фенілциклопропілізоціанат. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш очищали з допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням сполуки 2 у вигляді твердого продукту білого кольору (0,021г, 18%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,04-1,12 (м, 2H), 1,69 (д,  $J=3,28\text{Гц}$ , 2H), 1,95 (м, 1H), 2,67-2,73 (м, 1H), 4,48 (с, 2H), 7,01-7,06 (м, 3H), 7,11-7,17 (м, 2H), 7,25 (д,  $J=5,31\text{Гц}$ , 1H), 8,05 (д,  $J=4,55\text{Гц}$ , 1H). Аналіз ( $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{OSCl}\cdot 0,4\text{HOAc}\cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ ) С, Н, N. ВЕРХ: чистота >95%.

Приклад 3: N-5-[(2S)-2-бензил-4-метилпіперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-2-хлортієно[3,2-d]піримідин-4-амін.



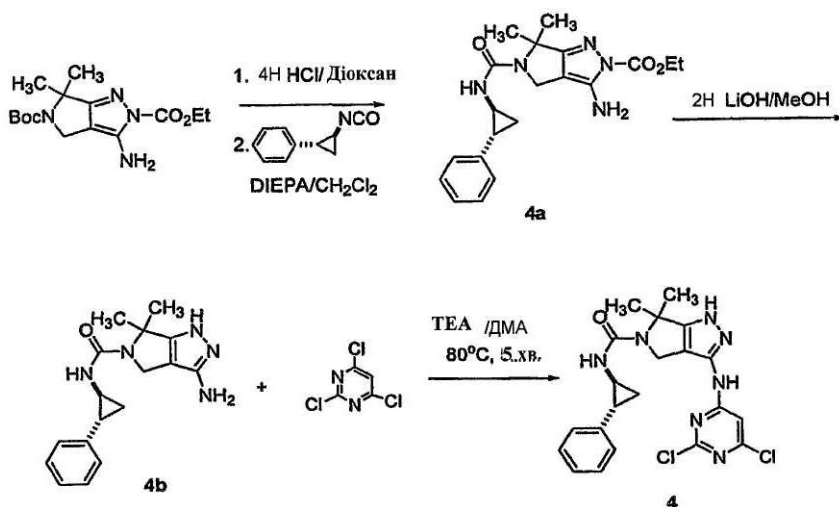
Отримання 3a: етил 3-аміно-5-(хлоркарбоніл)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилату.

До перемішуваної суміші 5-трет-бутил 2-етил 3-аміно-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4H,6H)-дикарбоксилату (5,65г, 17,4 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) додавали 4,0M HCl в діоксані (30мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після упарювання реакційної суміші у вакуумі, частину залишку (1,53г, 5,15ммоль) розчиняли в розчині DIPEA (3,6мл, 4екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл). Отриманий розчин

повільно додавали до розчину трифосгену (628мг, 0,41екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) при  $0^\circ\text{C}$  і отриману суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над сульфатом натрію. Органічний шар фільтрували і упарювали у вакуумі з отриманням залишку, сполука 3a. Сполуку 3a безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Отримання 3b: 5-[(2S)-2-бензил-4-метилпіперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

Частину вищезгаданого залишку (525мг) додавали в розчин (3S)-3-бензил-1-метилпіперазину (552мг, 1,5екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл). Отриману суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником протягом 4 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і розчинник видаляли у вакуумі. До залишку додавали 2н  $\text{LiOH}$  (3мл) і метанол (2мл). Отриману суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш очищали з допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням сполуки 3b у вигляді твердого продукту білого кольору (150мг). До розчину сполуки 3b (0,15, 0,41ммоль), що перемішується, в NMP (1мл) додавали 2,4-дихлортієно[3,2-d]піримідин (0,084г, 1екв.) і триетиламін (0,11мл, 2екв.). Отриману суміш нагрівали до  $140^\circ\text{C}$  протягом 5 хвилин в мікрохви-



Отримання сполуки 4a: етил-3-аміно-6,6-диметил-5-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}карбоніл)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4Н)карбоксилат.

До суміші, що перемішується, 5-трет-бутил-2-етил-3-аміно-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)дикарбоксилату (5,65г, 17,4 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) додавали 4,0М  $\text{HCl}$  в діоксані (30мл). Після концентрування реакційної суміші концентрували у вакуумі, частину залишку (3,45г, 11,6ммоль) розчиняли в розчині  $\text{DIPEA}$  (8,1мл, 4екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл). До отриманого розчину повільно додавали транс-2-фенілциклопропілізоціанат при  $0^\circ\text{C}$  і отриману суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, потім нагрівали і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі, очищали з допомогою флеш-хроматографії. Елюювання сумішшю 60-80%  $\text{EtOAc}$ /гексан давало сполуку 4a у вигляді твердого продукту білого кольору (4,24г, 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,03-1,16 (м, 2Н) 1,60 (д,  $J=3,79\text{Гц}$ , 6Н) 1,98 (с, 1Н) 2,71 (с, 1Н) 4,12 (с, 1Н) 7,01-7,10 (м, 3Н) 7,13-7,21 (м, 2Н).

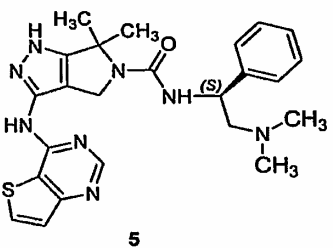
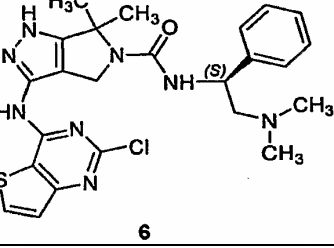
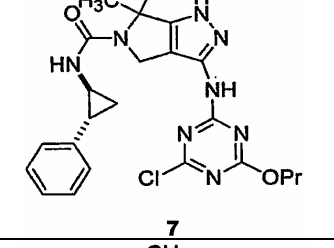
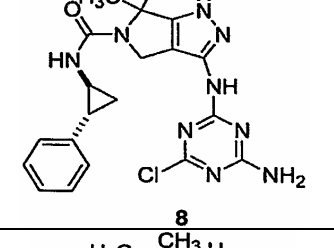
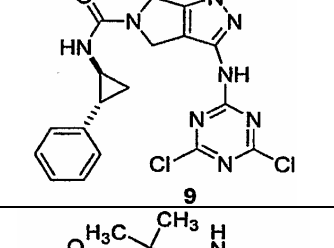
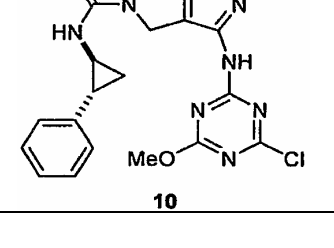
Отримання сполуки 4b: 3-аміно-6,6-диметил-N-[[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксамід.

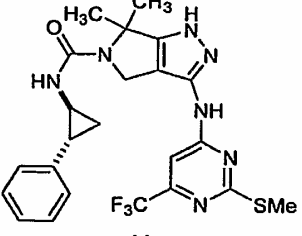
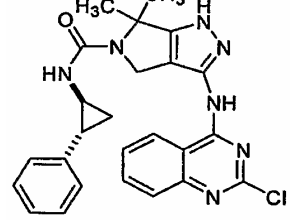
льовій печі. Реакційну суміш очищали з допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням сполуки 3 у вигляді твердого продукту білого кольору (0,014г, 15%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,58 (с, 3Н), 1,66 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 2,38 (м, 2Н), 2,45 (м, 1Н), 2,60 (м, 1Н), 2,78 (дд,  $J=13,26$ , 8,21Гц, 1Н), 2,99 (дд,  $J=13,52$ , 6,44Гц, 1Н), 3,15 (с, 1Н), 3,35 (м, 1Н), 3,75 (м, 1Н), 4,28 (д,  $J=11,12$ , 1Н), 4,65 (м, 1Н), 6,99 (т,  $J=7,01$ , 1Н), 7,08 (т,  $J=7,58\text{Гц}$ , 2Н) 7,10-7,13 (м, 2Н) 7,27 (д,  $J=5,31\text{Гц}$ , 1Н) 8,07 (д,  $J=5,31\text{Гц}$ , 1Н). Аналіз ( $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_5\text{Cl}_2 \cdot 0,5\text{HOAc} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ ) С, Н, N. ВЕРХ: чистота >95%.

Приклад 4: 3-[(2,6-дихлорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксамід.

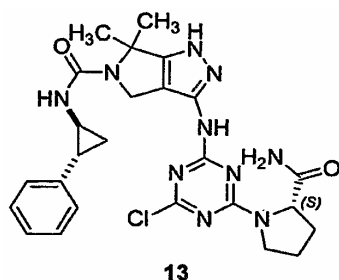
До розчину, що перемішується, етил 3-аміно-6,6-диметил-5-({[транс-2-фенілциклопропіл]аміно}карбоніл)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4Н)-карбоксилату (613мг, 1,60ммоль) в  $\text{MeOH}$  (3мл) додавали 2н  $\text{LiOH}$  (1мл, 1,25екв.). Отриману суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджували і концентрували. Залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушили і концентрували з отриманням сполуки 4b у вигляді твердого продукту білого кольору (0,42г, 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,03-1,16 (м, 2Н) 1,60 (д,  $J=3,79\text{Гц}$ , 6Н) 1,98 (с, 1Н) 2,71 (с, 1Н) 4,12 (с, 2Н) 7,01-7,10 (м, 3Н) 7,13-7,21 (м, 2Н).

До розчину сполуки 4b (0,10г, 0,32ммоль), що перемішується, в  $\text{DMA}$  (0,5мл) додавали 2,4,6-трихлорпіримідин (0,041мл, 1,1екв.) і триетиламін (0,089мл, 2екв.). Отриману суміш нагрівали до температури, що дорівнює  $80^\circ\text{C}$ , протягом 5 хвилин в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ з отриманням сполуки 4 у вигляді твердого продукту білого кольору (0,025г, 17%  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,05-1,11 (м, 2Н), 1,66 (д,  $J=3,54\text{Гц}$ , 6Н), 1,95 (м, 1Н), 2,68-2,72 (м, 1Н), 4,42 (б, 2Н), 7,05 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 4Н), 7,15 (т,  $J=7,58\text{Гц}$ , 2Н). Аналіз ( $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{OCl}_2 \cdot 0,4\text{HOAc} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ ) С, Н, N. ВЕРХ: чистота >95%.

Структура і № прикладу	Хімічна назва, аналітичні дані і коментарі
 <p>5</p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-(тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,63 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 2,38 (с, 6H), 2,54 (дд, <math>J=12,63</math>, 4,55Гц, 1H), 2,80-2,95 (м, 1H), 4,45-4,70 (м, 2H), 4,94-5,08 (м, 1H), 7,09-7,41 (м, 6H), 7,95-8,09 (м, 1H), 8,59 (с, 1H). Аналіз (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{OS}\cdot 0,75\text{HOAc}</math>) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 1. Замість транс-2-фенілциклопропілізоціанату використовували [(2S)-2-ізоціанато-2-фенілетил]диметиламін.</p>
 <p>6</p>	<p>3-[(2-хлортієно[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,62 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 2,38 (с, 6H), 2,56-2,66 (м, 1H), 2,79-2,89 (м, 1H), 4,69-4,73 (м, 1H), 4,80-4,85 (м, 1H), 4,93 (дд, <math>J=10,2</math>, 4,4Гц, 1H), 7,07-7,38 (м, 6H), 8,05 (д, <math>J=5,31</math>Гц, 1H). Аналіз, (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{OSCl}\cdot 1,0\text{HOAc}\cdot 0,6\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 2. Замість транс-2-фенілциклопропілізоціанату використовували [(2S)-2-ізоціанато-2-фенілетил]диметиламін.</p>
 <p>7</p>	<p>3-[(4-хлор-6-пропокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 0,94 (т, <math>J=7,33</math>Гц, 3H) 1,02-1,13 (м, 2H) 1,65 (д, <math>J=3,54</math>Гц, 6H) 1,68-1,77 (м, 2H) 1,90-2,00 (м, 1H) 2,65-2,73 (м, 1H) 4,27 (т, <math>J=6,19</math>Гц, 2H) 4,39 (д, <math>J=23,75</math>Гц, 2H) 6,99-7,08 (м, 3H) 7,10-7,19 (м, 2H), Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2\text{Cl}\cdot 0,2\text{HOAc}\cdot 0,6\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 4. Замість 2,4,6-трихлорпіримідину використовували 2,4-дихлор-6-пропокси-1,3,5-триазин при нагріванні реакційної суміші до <math>120^\circ\text{C}</math>.</p>
 <p>8</p>	<p>3-[(4-аміно-6-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,02-1,16 (м, 2H) 1,58-1,69 (м, 4H) 1,88 (д, <math>J=4,04</math>Гц, 2H) 1,91-2,01 (м, 1H) 2,63-2,75 (м, 1H) 4,12 (д, 1H) 4,36 (шир., 1H) 6,98-7,09 (м, 3H) 7,10-7,20 (м, 2H), Аналіз, (<math>\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_9\text{OCl}\cdot 0,3\text{HOAc}\cdot 1,1\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 4. Замість 2,4,6-трихлорпіримідину використовували 2,4-дихлор-6-аміно-1,3,5-триазин і реакційну суміш нагрівали до <math>120^\circ\text{C}</math>.</p>
 <p>9</p>	<p>3-[(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,02-1,14 (м, 2H) 1,66 (д, <math>J=3,54</math>Гц, 6H) 1,91-1,99 (м, 1H) 2,65-2,74 (м, 1H) 4,44 (с, 2H) 7,00-7,08 (м, 3H) 7,10-7,18 (м, 2H). Аналіз (<math>\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{OCl}_2\cdot 0,1\text{HOAc}\cdot 0,4\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 4. Замість 2,4,6-трихлорпіримідину використовували 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.</p>
 <p>10</p>	<p>3-[(4-хлор-6-метокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,02-1,16 (м, 2H) 1,66 (д, <math>J=3,54</math>Гц, 6H) 1,92-1,99 (м, 1H) 2,70 (шир., 1H) 3,92 (с, 3H) 4,38 (д, <math>J=33,85</math>Гц, 2H) 6,99-7,09 (м, 3H) 7,11-7,19 (м, 2H). Аналіз (<math>\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_2\text{Cl}\cdot 0,1\text{HOAc}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 4. Замість 2,4,6-трихлорпіримідину використовували 2,4-дихлор-6-метокси-1,3,5-триазин і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години.</p>

 <p style="text-align: center;"><b>11</b></p>	<p>6,6-диметил-3-[[2-(метилтіо)-6-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно]-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math>: м.ч. 1,00-1,09 (м, 1H) 1,14-1,21 (м, 1H) 1,63 (д, <math>J=1,52\text{Гц}</math>, 6H) 1,87-1,94 (м, 1H) 2,69-2,79 (м, 1H) 3,32 (с, 3H) 4,34 (с, 2H) 6,12 (с, 1H) 6,81 (с, 1H) 7,07-7,17 (м, 3H) 7,24 (т, <math>J=7,58\text{Гц}</math>, 2H) 10,52 (с, 1H). Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{OCF}_3 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 4. Замість 2,4,6-трихлорпіримідину використовували 4-хлор-2-(метилтіо)-6-(трифторметил)піримідин, при цьому реакційну суміш перемішували при <math>100^\circ\text{C}</math> протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>12</b></p>	<p>3-[(2-хлорхіназолін-4-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,04-1,15 (м, 2H) 1,70 (д, <math>J=3,28\text{Гц}</math>, 6H) 1,92-2,00 (м, 1H) 2,67-2,77 (м, 1H) 4,56 (с, 2H) 6,08 (с, 1H) 7,00-7,09 (м, 3H) 7,10-7,19 (м, 2H) 7,54 (т, <math>J=7,45\text{Гц}</math>, 1H) 7,64 (д, <math>J=8,34\text{Гц}</math>, 1H) 7,79 (т, <math>J=7,33\text{Гц}</math>, 1H) 8,26 (д, <math>J=8,08\text{Гц}</math>, 1H). Аналіз (<math>\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{OCl} \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 4. Замість 2,4,6-трихлорпіримідину використовували 2,4-дихлорхіназолін, при цьому реакційну суміш перемішували при <math>160^\circ\text{C}</math> протягом 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі.</p>

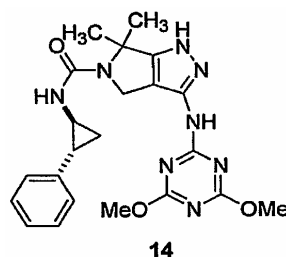
Приклад 13: 3-[(4-[(2S)-2-(амінокарбоніл)піролідин-1-іл]-6-хлор-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.



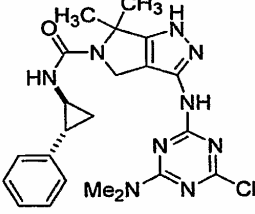
До перемішуваної суміші сполуки 9 (0,039г, 0,085ммоль) і DIEPA (0,030мл, 2екв.) в ТГФ (1мл) додавали L-пролінамід (9,7мг, 1екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і очищали з допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням сполуки 13 у вигляді твердого продукту білого кольору (23мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,01-1,16 (м, 2H) 1,57-1,71 (м, 6H) 1,88-2,09 (м, 4H) 2,12-2,35 (м, 1H) 2,65-2,76 (м, 1H) 3,50-3,78 (м, 2H) 4,27-4,53 (м, 3H) 6,99-7,08 (м, 3H) 7,10-7,19 (м, 2H). Аналіз ( $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{Cl} \cdot 0,4\text{HOAc} \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$ ) С, Н, N. ВЕРХ: чистота >95%.

Приклад 14: 3-[(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-

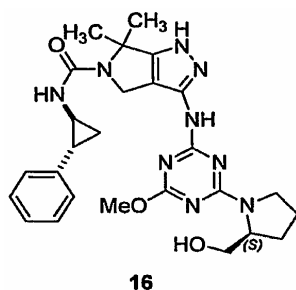
фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.



До розчину сполуки 4b (0,150г, 0,48ммоль), що перемішується, в DMA (1мл) додавали 2,4,6-трихлортриазен (98мг, 1,1екв.) і DIPEA (0,168мл, 2екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 25%-ний NaOMe в метанолі (0,549мл, 5екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і очищали з допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням сполуки 14 у вигляді твердого продукту білого кольору (45мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,02-1,14 (м, 2H) 1,65 (д,  $J=3,79\text{Гц}$ , 6H) 1,91-1,99 (м, 1H) 2,64-2,72 (м, 1H) 3,89 (с, 6H) 4,32 (с, 2H) 6,99-7,08 (м, 3H) 7,09-7,18 (м, 2H). Аналіз ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$ ) С, Н, N. ВЕРХ: чистота >95%.

Структура і № прикладу	Хімічна назва, аналітичні дані і коментарі
 <p style="text-align: center;"><b>15</b></p>	<p>3-[(4-хлор-6-(диметиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,02-1,15 (м, 2H) 1,64 (д, <math>J=3,79\text{Гц}</math>, 6H) 1,91-1,98 (м, 1H) 2,65-2,74 (м, 1H) 3,07 (с, 6H) 4,33 (с, 2H) 7,00-7,09 (м, 3H) 7,10-7,18 (м, 2H). Аналіз (<math>\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{OCl} \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 4. Замість NaOMe використовували DMA.</p>

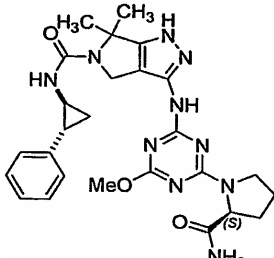
Приклад 16: 3-((4-((2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-6-метокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно)-6,6-диметил-N-[(транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.



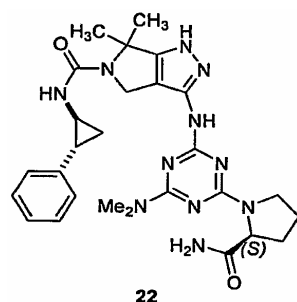
16

До розчину сполуки 4b (0,152г, 0,488ммоль), що перемішується, в DMA (2мл) додавали 2,4-дихлор-6-метокси-1,3,5-триазин (92мг, 1,05екв.) і DIPEA (0,170мл, 2екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали піролідин-2-ілметанол (0,072мл, 1,5екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і очищали препаративною ВЕРХ з отриманням сполуки 16 у вигляді твердого продукту білого кольору (64,9мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,02-1,14 (м, 2H) 1,63 (д,  $J=3,54\text{Гц}$ , 6H) 1,84 (б, 1H) 1,90-2,00 (м, 4H) 2,66-2,74 (м, 1H) 3,48-3,71 (м, 4H) 3,84 (с, 3H) 4,10-4,22 (м, 1H) 4,28 (с, 2H) 7,00-7,08 (м, 3H) 7,11-7,18 (м, 2H). Аналіз ( $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_3 \cdot 0,1\text{HOAc} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N. ВЕРХ: чистота >95%.

Структура і № прикладу	Хімічна назва, аналітичні дані і коментарі
 17	3-[(4-метокси-6-((2S)-2-[(метиламіно)карбоніл]піролідин-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[(транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,03-1,16 (с, 2H) 1,64 (д, $J=3,79\text{Гц}$ , 6H) 1,89-2,04 (с, 4H) 2,14-2,28 (с, 1H) 2,58-2,67 (с, 3H) 2,71 (с, 1H) 3,54-3,74 (с, 2H) 3,82 (д, $J=37,14\text{Гц}$ , 3H) 4,26 (д, $J=21,73\text{Гц}$ , 2H) 4,36-4,48 (с, 1H) 7,01-7,09 (с, 3H) 7,11-7,19 (с, 2H). Аналіз ( $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_{10}\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,9\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N. Спосіб прикладу 16, використовуючи замість піролідин-2-ілметанолу N-метил-L-пролінамід.
 18	3-[(4-метокси-6-(2-метилазиридин-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[(транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,04-1,14 (м, 5H) 1,64 (д, $J=3,79\text{Гц}$ , 6H) 1,93-2,01 (м, 1H) 2,66-2,75 (м, 1H) 3,26-3,46 (м, 2H) 3,79-3,89 (м, 4H) 4,30 (с, 2H) 6,99-7,09 (м, 3H) 7,15 (т, $J=7,45\text{Гц}$ , 2H). Аналіз ( $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_2 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 1,6\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N. Спосіб прикладу 16, використовуючи замість піролідин-2-ілметанолу 2-метилазиридин.
 19	3-[(4-метокси-6-піролідин-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[(транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,03-1,16 (м, 2H) 1,64 (д, $J=3,79\text{Гц}$ , 6H) 1,88-2,00 (м, 5H) 2,65-2,74 (м, 1H) 3,43-3,56 (м, 4H) 3,84 (с, 3H) 4,28 (с, 2H) 6,99-7,10 (м, 3H) 7,10-7,19 (м, 2H). Аналіз ( $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{O}_2 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N. Спосіб прикладу 16. Замість піролідин-2-ілметанолу використовували піролідин.
 20	3-[(4-((2S)-2-ціанопіролідин-1-іл)-6-метокси-1,3,5-триазин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[(транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,02-1,15 (м, 2H) 1,64 (д, $J=3,54\text{Гц}$ , 6H) 1,91-2,01 (м, 1H) 2,01-2,14 (м, 2H) 2,21-2,80 (м, 2H) 2,65-2,73 (м, 1H) 3,46-3,57 (м, 1H) 3,62-3,72 (м, 1H) 3,89 (д, $J=13,39\text{Гц}$ , 3H) 4,30 (с, 2H) 4,87 (т, $J=5,18\text{Гц}$ , 1H) 7,00-7,08 (м, 3H) 7,11-7,19 (м, 2H). Аналіз ( $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_2 \cdot 0,3\text{HOAc} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N. Спосіб прикладу 16. Замість піролідин-2-ілметанолу використовували (2S)-піролідин-2-карбонітрил.

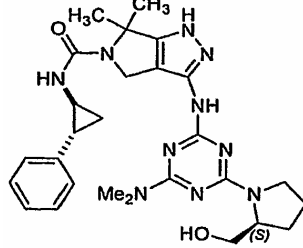
 <p style="text-align: center;"><b>21</b></p>	<p>3-({4-[(2S)-2-(амінокарбоніл)піролідин-1-іл]-6-метокси-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,02-1,16 (м, 2H) 1,63 (с, 6H) 1,90-2,08 (м, 4H) 2,25 (с, 1H) 2,71 (с, 1H) 3,56-3,75 (м, 2H) 3,84 (д, <math>J=21,73\text{Гц}</math>, 3H) 4,21-4,37 (м, 2H) 4,44 (д, <math>J=9,09\text{Гц}</math>, 1H) 7,00-7,08 (м, 3H) 7,10-7,19 (м, 2H). Аналіз (<math>\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_{10}\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,9\text{H}_2\text{O}</math>) C, H, N. Спосіб прикладу 16. Замість піролідин-2-ілметанолу використовували L-пролінамід.</p>
--	--

Приклад 22: 3-({4-[(2S)-2-(амінокарбоніл)піролідин-1-іл]-6-(диметиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)-6,6-диметил-N-[(транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.

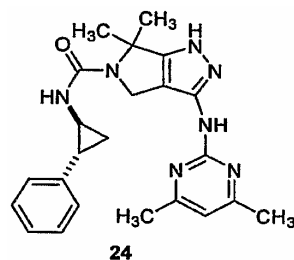


трихлорпіримідин (55мг, 0,9екв.) і DIPEA (0,115мл, 2екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали L-пролінамід (34мг, 0,9екв.). Після перемішування отриманої суміші при кімнатній температурі протягом 2 годин, в реакційну суміш додавали 2н диметиламін (0,330мл, 2екв.). Отриману суміш перемішували при 60°C протягом 1 години і очищали з допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням сполуки 22 у вигляді твердого продукту білого кольору (74,8мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,04-1,17 (м, 2H) 1,62 (д,  $J=3,28\text{Гц}$ , 6H) 1,92 (м, 4H) 2,22 (с, 1H) 2,67-2,76 (м, 1H) 3,03 (д, 6H) 3,55-3,75 (м, 2H) 4,21 (д,  $J=14,15\text{Гц}$ , 2H) 4,35-4,43 (м, 1H) 7,01-7,09 (м, 3H) 7,11-7,19 (м, 2H). Аналіз ( $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_{11}\text{O}_2 \cdot 0,3\text{HOAc} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N. ВЕРХ: чистота >95%.

До розчину сполуки 4b (0,103г, 0,33ммоль) в DMA (1мл), що перемішується, додавали 2,4,6-

Структура і № прикладу	Хімічна назва, аналітичні дані і коментарі
 <p style="text-align: center;"><b>23</b></p>	<p>3-({4-(диметиламіно)-6-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]-1,3,5-триазин-2-іл}аміно)-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,02-1,16 (м, 2H) 1,62 (д, <math>J=3,79\text{Гц}</math>, 6H) 1,91-2,02 (м, 4H) 2,63-2,74 (м, 1H) 3,04 (с, 6H) 3,43-3,68 (м, 4H) 4,12-4,31 (м, 4H) 7,01-7,09 (м, 3H) 7,11-7,20 (м, 2H). Аналіз (<math>\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_{10}\text{O}_2 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}</math>) C, H, N. Спосіб прикладу 22, використовуючи замість L-пролінамиду (2S)-піролідин-2-ілметинол.</p>

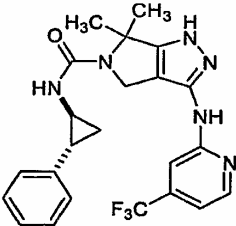
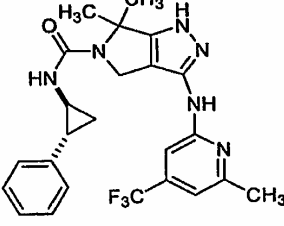
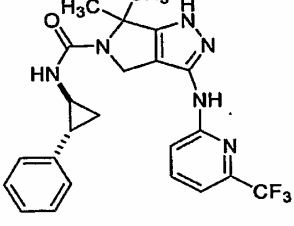
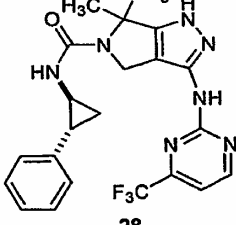
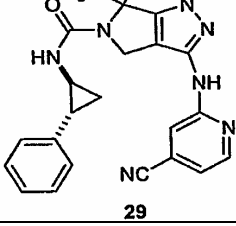
Приклад 24: 3-[(4,6-диметилпіримідин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[(транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.



(0,115г, 0,30ммоль), 2-хлор-4,6-диметилпіримідином (0,043г, 1екв.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1,3мг, 0,02екв.), DPPP (5,0мг, 0,04екв.),  $\text{CsCO}_3$  (137мг, 1,4екв.) і DME (1мл). Пробірку закривали і обережно піддавали трьом циклам вакуумування-заповнення  $\text{N}_2$ . Отриману суміш перемішували при 150°C протягом 10 хвилин в мікрохвильовій печі, фільтрували і очищали з допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням сполуки 24 у вигляді твердого продукту білого кольору (12мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,03-1,14 (м, 2H) 1,65 (д,  $J=3,79\text{Гц}$ , 6H) 1,92-2,00 (м, 1H) 2,30 (с, 6H) 2,68-2,75 (м, 1H) 4,33 (с, 2H) 6,58 (с, 1H) 7,00-7,09 (м, 3H) 7,11-7,19 (м, 2H). Аналіз ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O} \cdot 0,3\text{HOAc} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N. ВЕРХ: чистота >95%.

Пробірку з можливістю багаторазового герметичного закриття наповнювали сполукою 4b



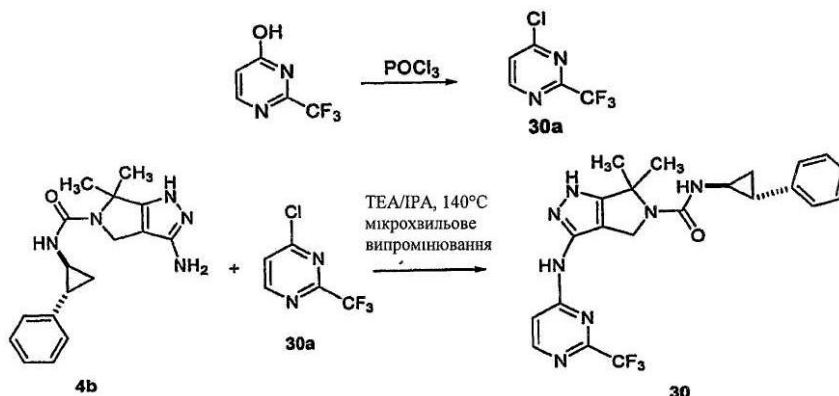
Структура і № прикладу	Хімічна назва, аналітичні дані і коментарі
 <p>25</p>	<p>3-[(4-трифторметилпіридин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,01-1,17 (м, 2H) 1,65 (д, <math>J=3,79\text{Гц}</math>, 6H) 1,93-2,01 (м, 1H) 2,64-2,74 (м, 1H) 4,35 (с, 2H) 6,90 (д, <math>J=5,31\text{Гц}</math>, 1H) 6,98 (с, 1H) 7,00-7,09 (м, 3H) 7,10-7,18 (м, 2H) 8,32 (д, <math>J=5,31\text{Гц}</math>, 1H). Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{OF}_3 \cdot 0,1\text{HOAc} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}</math>) C, H, N. Спосіб прикладу 24. Замість DPPP використовували 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен і замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину використовували 2-хлор-4-трифторметилпіридин.</p>
 <p>26</p>	<p>3-[(4-трифторметил-6-метилпіридин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,02-1,14 (м, 2H) 1,65 (д, <math>J=3,54\text{Гц}</math>, 6H) 1,90-2,00 (м, 1H) 2,45 (с, 3H) 2,66-2,73 (м, 1H) 4,34 (с, 2H) 6,79 (с, 2H) 6,99-7,09 (м, 3H) 7,10-7,18 (м, 2H). Аналіз (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{OF}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}</math>) C, H, N. Спосіб прикладу 24. Замість DPPP використовували 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен і замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину використовували 2-хлор-4-трифторметил-6-піримідин.</p>
 <p>27</p>	<p>3-[(6-трифторметилпіридин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,05-1,13 (м, 2H) 1,65 (д, <math>J=3,79\text{Гц}</math>, 6H) 1,89-1,98 (м, 1H) 2,67-2,76 (м, 1H) 4,40 (с, 2H) 6,96 (д, <math>J=8,08\text{Гц}</math>, 1H) 7,01-7,11 (м, 4H) 7,11-7,19 (м, 2H) 7,66 (т, <math>J=7,45\text{Гц}</math>, 1H). Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{OF}_3 \cdot 0,1\text{HOAc} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}</math>) C, H, N. Спосіб прикладу 24. Замість DPPP використовували 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен і замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину використовували 2-хлор-6-трифторметилпіримідин.</p>
 <p>28</p>	<p>6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-3-[(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,03-1,15 (м, 2H) 1,65 (д, <math>J=3,54\text{Гц}</math>, 6H) 1,93-2,00 (м, 1H) 2,67-2,76 (м, 1H) 4,40 (шир., 2H) 6,98-7,11 (м, 4H) 7,12-7,19 (м, 2H) 8,67 (шир, 1H). Аналіз (<math>\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{OF}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}</math>) C, H, N. Спосіб прикладу 24. Замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину використовували 2-хлор-4-трифторметилпіримідин.</p>
 <p>29</p>	<p>3-[(4-ціанопіридин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,02-1,15 (м, 2H) 1,65 (д, <math>J=3,79\text{Гц}</math>, 6H) 1,94-2,01 (м, 1H) 2,66-2,74 (м, 1H) 4,34 (с, 2H) 6,91 (д, <math>J=4,80\text{Гц}</math>, 1H) 6,99-7,08 (м, 4H) 7,11-7,19 (м, 2H) 8,29 (д, <math>J=5,05\text{Гц}</math>, 1H). Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O} \cdot 0,3\text{HOAc} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}</math>) C, H, N. Спосіб прикладу 24. Замість DPPP використовували 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен і замість 2-хлор-4,6-диметилпіримідину використовували 2-хлор-4-ціанопіримідин.</p>

Приклад 30: 6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-3-[[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід

83

88794

84



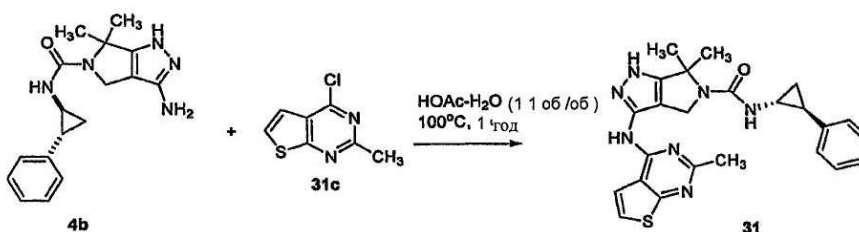
Отримання сполуки 30а: 4-хлор-2-(трифторметил)піримідин.

До 2-(трифторметил)піримідин-4-олу (2г, 12ммоль) додавали POCl<sub>3</sub> (15мл). Нагрівали із зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли. До реакційної суміші повільно додавали 1н NaOH до встановлення pH=10. Суміш екстрагували DCM (3×80мл). Об'єднаний шар DCM сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і витримували до повного осушення. Сирий продукт переганяли у вакуумі. Отримували 4-хлор-2-(трифторметил)піримідин у вигляді прозорого масла. (94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DCM) δ: 7,60 (д, J=3Гц, 1H), 8,80 (д, J=3Гц, 1H).

До суміші сполуки 30а (137мг, 0,75ммоль) і сполуки 4b (235мг, 0,75ммоль) в IPA (1мл) додавали TEA (210мл, 1,5ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протя-

гом 20 хвилин. ВЕРХ давала бажаний продукт у вигляді порошку білого кольору (28мг, 6,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ: 1,04 (м, 2H), 1,62 (м, 6H), 1,88 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 4,34 (м, 2H), 7,09-7,37 (м, 6H), 8,41 (с, 1H). Аналіз (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>OF<sub>3</sub>·0,52ТФО·0,54H<sub>2</sub>O) С, Н, N. АРСІ-MS: [M+H] 458.

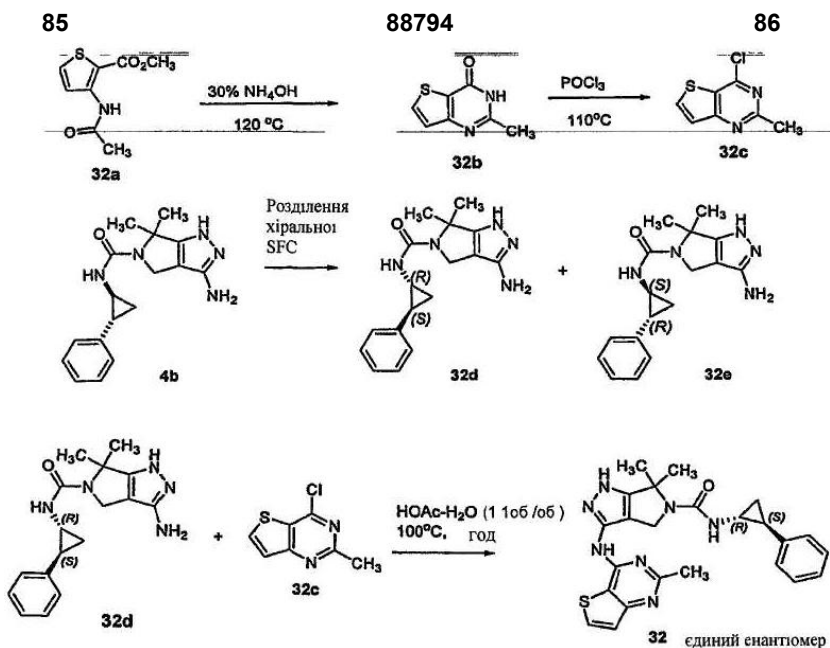
Приклад 31: 6,6-диметил-3-[(2-метилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід



До суміші сполуки 4b (83мг, 0,267ммоль) і сполуки 31с (4-хлор-2-метилтієно[2,3-d]піримідин, отриманий способом, аналогічним способу отримання сполуки 32с, 115мг, 2екв.) додавали водний розчин оцтової кислоти (50% об'єм/об'єм, 1мл). Отриману суміш нагрівали і перемішували при 100°C протягом 1 години. Очищення препаративною ВЕРХ давало вказану в заголовку сполуку у вигляді твердого продукту білого кольору (34мг, 27% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03-1,13

(м, 2H), 1,69 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,90-1,99 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,67-2,75 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 6,98-7,19 (м, 5H), 7,55-7,61 (м, 1H), 7,63-7,69 (м, 1H), 8,20 (д, J=6,06Гц, 1H). LCMS (APCI, M+H<sup>+</sup>): 460,1. Аналіз (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>OS·1,51ТФО·0,15H<sub>2</sub>O): С, Н, N. ВЕРХ-УФ детектування: 95% чистота.

Приклад 32: 6,6-Диметил-3-[(2-метилтієно[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід



Отримання сполуки 32b: 2-Метилтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

Метил 3-(ацетиламіно)тієфен-2-карбоксилат (32a, 3,00г, 15,08ммоль) суспендували в 30%-ному  $\text{NH}_4\text{OH}$  (43мл) в герметично закритій пробірці. Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 5 годин і потім протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш доводили до pH 8-9 з допомогою концентрованої  $\text{HCl}$ . Отриманий осад білого кольору фільтрували і промивали водою, потім сушили з отриманням сполуки 32b (1,56г, 62%) у вигляді твердого продукту білого кольору. Сполуку 32b використовували без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,35 (с, 3H), 7,30 (д,  $J=5,3\text{Гц}$ , 1H), 8,12 (д,  $J=5,3\text{Гц}$ , 1H), 12,38 (с, 1H). LCMS 167 (M+H).

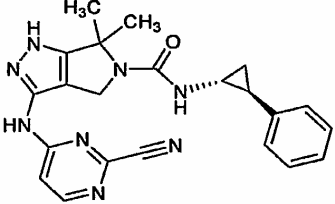
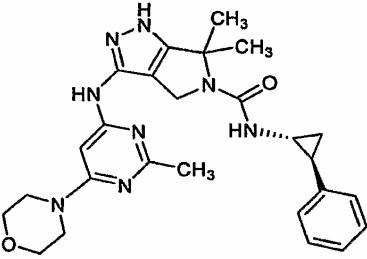
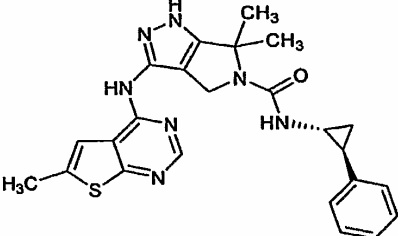
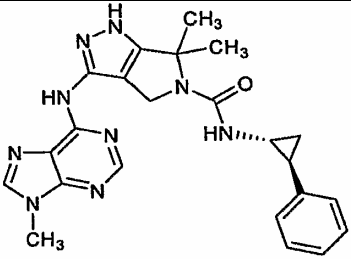
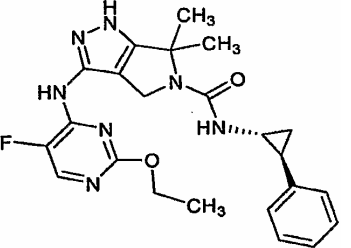
Отримання сполуки 32c: 4-Хлор-2-метилтієно[3,2-d]піримідин.

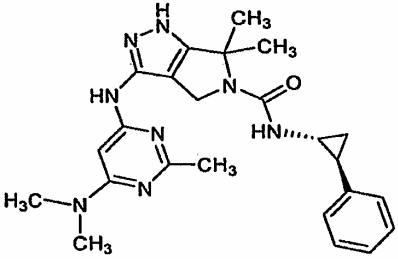
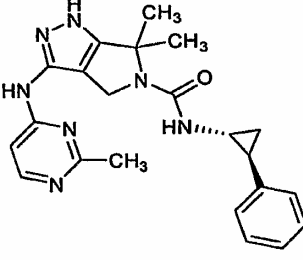
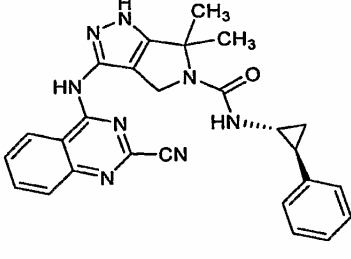
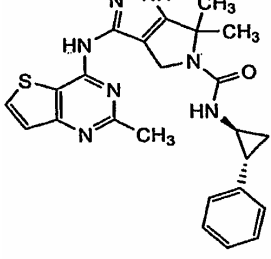
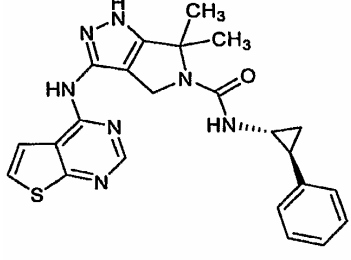
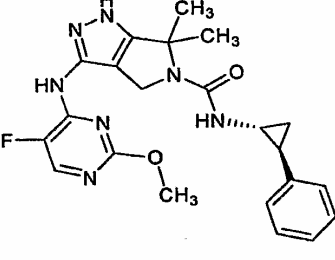
2-Метилтієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-он (сполука 32b, 0,18г, 1,13ммоль) нагрівали до 110 °C в  $\text{POCl}_3$  протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишок нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і органічну фазу відділяли, промивали насиченим сольовим розчином і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Після видалення розчинника отримували сполуку 32c у вигляді твердого продукту жовто-оранжевого кольору (0,21г, 88%). Сполуку 32c використовували без додаткового очищення.  $R_f=0,16$  (10%  $\text{EtOAc}$ /гексан).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,71 (с, 3H), 7,66 (д,  $J=5,6\text{Гц}$ , 1H), 8,54 (д,  $J=5,6\text{Гц}$ , 1H). LCMS 185 (M+H). Аналіз ( $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$ ·0,35· $\text{H}_2\text{O}$ ·0,35 гексан) C, H, N. ВЕРХ чистота > 98%.

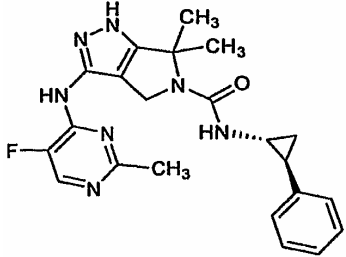
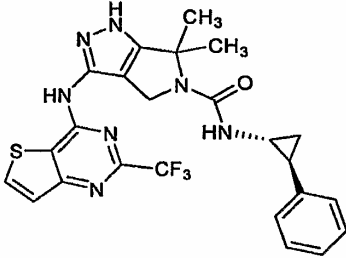
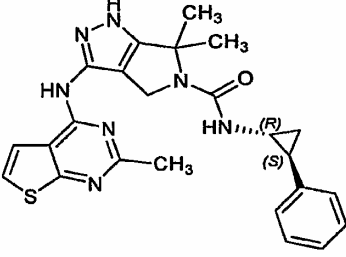
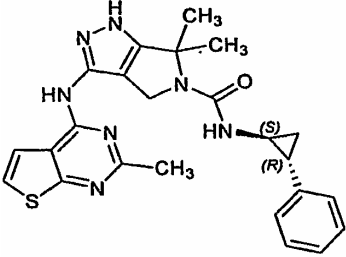
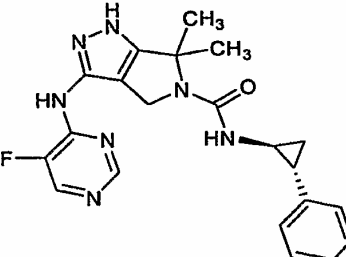
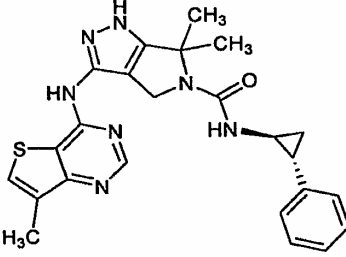
Отримання енантіомеру 32d (3-аміно-6,6-диметил-N-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)піроло[3,4-c]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід) і енантіомеру 32e (3-аміно-6,6-диметил-N-((1S,2R)-2-фенілциклопропіл)піроло[3,4-c]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід):

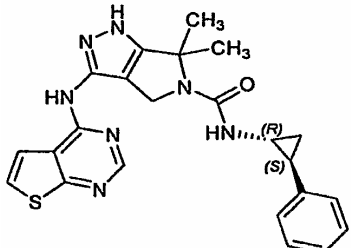
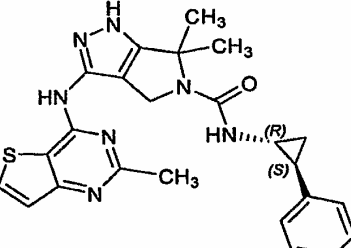
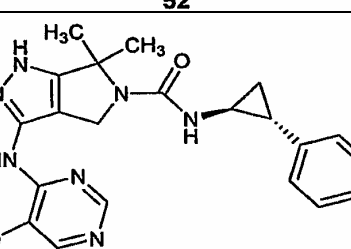
Спосіб розділового очищення енантіомерів був розроблений для сполуки 4b, використовуючи технологію надкритичної рідинної хроматографії (SFC), з діоксидом вуглецю в надкритичному стані, що забезпечує велику кількість рухомої фази. Відділення і виділення енантіомерів виконували з допомогою пристрою Berger SFC MultiGram™ Purification System (Mettler Toledo AutoChem, Inc.). Параметри препаративної хроматографії, що використовується для відділення енантіомерів, являють собою (S, S) Whelk-O 1 (Regis Technologies, Inc.), 10/100 FEC, 250x21,1 мм колонка як хіральна нерухома фаза. Температуру колонки підтримували при 35 °C. Використовувана рухома фаза була надкритичним  $\text{CO}_2$  з 35%-ним метанолом як модифікатором, що підтримується ізократично, при швидкості потоку 55мл/хв. і постійному тиску 140бар. Зразок розчиняли в метанолі і досягали місткості колонки 50мг на 1мл введення, і загальна тривалість кожного введення становила 7,0 хвилин. Час утримування для двох енантіомерів дорівнював 4,3 і 5,8 хвилин, відповідно. Специфічне оптичне обертання,  $[\alpha]_D$ , для чистих енантіомерів було визначено таким, що дорівнює -126,7° для енантіомеру 32d і +124,4° для енантіомеру 32e.

Отримання вказаної в заголовку сполуки 32: 4-Хлор-2-метилтієно[3,2-d]піримідин (0,091г, 0,49ммоль) і хіральний амінопіразольний енантіомер 32d (0,10г, 0,33ммоль) змішували у відношенні 1:1  $\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O}$  (1,40мл) і нагрівали при 100 °C протягом 1 години. Потім речовину очищали безпосередньо препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки 32 у вигляді твердого продукту білого кольору (0,136г, 65%).  $\text{Mp}>148^\circ\text{C}$  (розкл.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CH}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,15-1,19 (м, 2H), 1,79 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 2,01-2,05 (м, 1H), 2,76-2,78 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 4,50-4,51 (м, 2H), 7,11-7,15 (м, 3H), 7,22-7,25 (м, 2H), 7,46 (д,  $J=5,5\text{Гц}$ , 1H), 8,44 (д,  $J=5,3\text{Гц}$ , 1H). LCMS 460 (M+H). Аналіз ( $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{OS}$ ·1,5ТФО·0,25 $\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N. ВЕРХ чистота >99%.

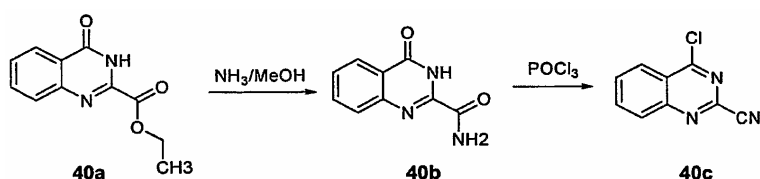
Структура і № прикладу	Хімічна назва, аналітичні дані і коментарі
 <p style="text-align: center;"><b>33</b></p>	<p>3-[(2-ціанопіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,03-1,15 (м, 2H), 1,66 (с, 6H), 1,75-2,01 (м, 1H), 2,51-2,75 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 6,81-6,96 (шир., 1H), 7,00-7,07 (м, 3H), 7,10-7,17 (м, 2H), 8,20 (д, <math>J=6,06\text{Гц}</math>, 1H). LCMS (APCI, <math>\text{M}+\text{H}^+</math>): 415,1. ВЕРХ-УФ визначення: &gt;95% чистота. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлорпіримідин-2-карбонітрил замість 31с.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>34</b></p>	<p>6,6-диметил-3-[(2-метил-6-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)аміно]-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР(400МГц, ДМСО) <math>\delta</math>: 1,04-1,21 (м, 2H), 1,63 (с, 6H), 2,42 (с, 3H), 2,75 (м, 1H), 4,28 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 6,31 (м, 1H), 7,09-7,27(м, 5H). Аналіз (<math>\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_8 \cdot 1,6\text{ТФО} \cdot 2,2\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N, APCI-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]</math> 489. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-2-метил-6-морфолінопіримідин замість 31с.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>35</b></p>	<p>6,6-диметил-3-[(6-метилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,04-1,17 (м, 2H), 1,69 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,95-2,01 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,67-2,74 (м, 1H) 4,45 (с, 2H), 7,01-7,08 (м, 3H), 7,11-7,18 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 8,52 (с, 1H). LCMS (APCI, <math>\text{M}+\text{H}^+</math>): 460,3. Аналіз (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{OS} \cdot 1,34\text{ТФО} \cdot 0,47\text{H}_2\text{O}</math>): С, Н, N. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-6-метилтієно[2,3-d]піримідин замість 31с.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>36</b></p>	<p>6,6-диметил-3-[(9-метил-9H-пурин-6-іл)аміно]-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,01-1,17 (м, 2H), 1,69 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,94-2,03 (м, 1H), 2,65-2,74 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 4,43 (с, 2H), 6,98-7,09 (м, 3H), 7,11-7,18 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,53 (с, 1H). LCMS (APCI, <math>\text{M}+\text{H}^+</math>): 444,2. Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O} \cdot 1,15\text{ТФО} \cdot 0,59\text{H}_2\text{O}</math>): С, Н, N. ВЕРХ-УФ визначення: 90%-на чистота. Спосіб прикладу 31, використовуючи 6-хлор-9-метил-9H-пурин замість 31с.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>37</b></p>	<p>3-[(2-етокси-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1,02-1,12 (м, 2H), 1,30 (т, <math>J=10,21\text{Гц}</math>, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 1,90-1,99 (м, 1H), 2,65-2,72 (м, 1H), 4,29 (q, <math>J=7,07\text{Гц}</math>, 2H), 4,35 (с, 2H), 6,99-7,07 (м, 3H), 7,11-7,19 (м, 2H), 8,08 (д, <math>J=3,39\text{Гц}</math>, 1H), LCMS (APCI, <math>\text{M}+\text{H}^+</math>): 452,2. Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_2 \cdot 1,22\text{ТФО} \cdot 0,59\text{H}_2\text{O}</math>): С, Н, N. ВЕРХ-УФ визначення: 89%-на чистота. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-2-етокси-5-фторпіримідин замість 31с.</p>

89	88794	90
 <p style="text-align: center;"><b>38</b></p>	<p>3-[[6-(диметиламіно)-2-метилпіримідин-4-іл]аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ: 1,06-1,21 (м, 2H), 1,62 (с, 6H), 2,35 (с, 3H), 2,67 (м, 1H), 3,28 (м, 7H), 4,41 (с, 2H), 7,10-7,27 (м, 5H). APCI-MS:[M+H] 447. Спосіб прикладу 31, використовуючи 6-хлор-N,N,2-триметилпіримідин замість 31с.</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>39</b></p>	<p>6,6-диметил-3-[(2-метилпіримідин-4-іл)аміно]-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ: 1,03 (м, 2H), 1,87 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 4,00 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 6,49 (м, 1H), 7,09-7,27 (м, 7H), 8,18 (м, 1H). APCI-MS:[M+H] 404. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-2-метилпіримідин замість 31с.</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>40</b></p>	<p>3-[(2-ціанохіназолін-4-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. R<sub>f</sub>=0,11 (7%-ний метанольний NH<sub>3</sub>/CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,15-1,25 (м, 2H), 1,79 (с, 6H), 2,06-2,11 (м, 1H), 2,80-2,84 (м, 1H), 4,76-4,77 (м, 2H), 7,11-7,15 (м, 3H), 7,22-7,25 (м, 2H), 7,75-7,79 (м, 1H), 7,88-7,90 (м, 1H), 7,95-7,98 (м, 1H), 8,41 (д, J=7,5Гц, 1H). LCMS 465 (M+H). Аналіз (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O.0,70H<sub>2</sub>O.0,05 гексан) C, H, N. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлорхіназолін-2-карбонітрил 40с замість 31с.</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>41</b></p>	<p>6,6-диметил-3-[(2-метилтієно[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,15-1,19 (м, 2H), 1,79 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 2,01-2,05 (м, 1H), 2,76-2,78 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 4,50-4,51 (м, 2H), 7,11-7,15 (м, 3H), 7,22-7,25 (м, 2H), 7,46 (д, J=5,5Гц, 1H), 8,44 (д, J=5,3 Гц, 1H). LCMS 460 (M+H). Аналіз (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>OS.1,70ТФО.0,25H<sub>2</sub>O) C, H, N. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-2-метилтієно[3,2-d]піримідин (32с) замість 31с.</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>42</b></p>	<p>6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-3-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03-1,17 (м, 2H), 1,69 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,93-2,03 (м, 1H), 2,67-2,75 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 7,01-7,11 (м, 3H), 7,15 (т, J=7,58Гц, 2H), 7,44 (д, J=5,56Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,30Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), LCMS (APCI, M+H<sup>+</sup>): 446,2. Аналіз (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>OS.1,86ТФО.0,29H<sub>2</sub>O.0,49TEA): C, H, N. ВЕРХ-УФ визначення: 87%-на чистота. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлортієно[2,3-d]піримідин замість 31с.</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>43</b></p>	<p>3-[(5-фтор-2-метоксипіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,13-1,21 (м, 2H), 1,75 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 2,01-2,06 (м, 1H), 2,76-2,79 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 4,42-4,43 (м, 2H), 7,11-7,14 (м, 3H), 7,21-7,25 (м, 2H), 8,13 (д, J=3,8Гц, 1H), LCMS 438 (M+H). Аналіз (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>F.1,00 ТФО.0,10 H<sub>2</sub>O) C, H, N. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-5-фтор-2-метоксипіримідин 43b замість 31с.</p>	

91	88794	92
 <p style="text-align: center;"><b>44</b></p>		<p>3-[(5-фтор-2-метилпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,16-1,21 (м, 2H), 1,76 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 2,01-2,06 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,77-2,80 (м, 1H), 4,52-4,53 (м, 2H), 7,11-7,15 (м, 3H), 7,22-7,26 (м, 2H), 8,43 (д, J=5,0Гц, 1H), LCMS 422 (M+H). Аналіз (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>OF.1,50ТФО) С, Н, N. ВЕРХ=87%-на чистота.</p> <p>Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-5-фтор-2-метилпіримідин 44b замість 31c.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>45</b></p>		<p>6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-3-[[2-(трифторметил)тієно[3,2-d]піримідин-4-іл]аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOD): δ м.ч.: 1,18 (т, 2 H), 1,79 (д, J=3,27Гц, 6H), 1,98-2,06 (м, 1H), 2,77-2,82 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 7,11-7,16 (м, 3H), 7,24 (т, J=7,68Гц, 2H), 7,54 (д, J=5,04Гц, 1H), 8,24 (д, J=4,78Гц, 1H). Аналіз C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>OF<sub>3</sub>C.0,5НОAc.0,1H<sub>2</sub>O) С, Н, N. ВЕРХ: &gt;95%-на чистота.</p> <p>Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-2-(трифторметил)тієно[3,2-d]піримідин 45c замість 31c.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>46</b></p>		<p>6,6-диметил-3-[(2-метилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,02-1,15 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,90-1,99 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,66-2,76 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 6,99-7,10 (м, 3H), 7,14 (т, J=6,06Гц, 2H), 7,40 (д, J=6,06Гц, 1H), 7,51 (д, J=6,06Гц, 1H), LCMS (APCI, M+H<sup>+</sup>): 460,2. Аналіз (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>OS.0,76H<sub>2</sub>O.0,22НОAc): С, Н, N. ВЕРХ-УФ визначення: 94%-на чистота.</p> <p>Спосіб прикладу 32, використовуючи 4-хлор-2-метилтієно[2,3-d]піримідин (31c) замість 32c.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>47</b></p>		<p>6,6-диметил-3-[(2-метилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]-N-[(1S,2R)-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,02-1,17 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,92-2,02 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,67-2,79 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 7,01-7,11 (м, 3H), 7,14 (т, J=8,08Гц, 2H), 7,40 (д, J=6,06Гц, 1H), 7,51 (д, J=6,06Гц, 1H), LCMS (APCI, M+H<sup>+</sup>): 460,2. Аналіз (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>OS.0,82H<sub>2</sub>O.0,22НОAc): С, Н, N. ВЕРХ-УФ визначення: 93%-на чистота.</p> <p>Спосіб прикладу 32, використовуючи 4-хлор-2-метилтієно[2,3-d]піримідин (31c) замість 32c і 32e замість 32d.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>48</b></p>		<p>3-[(5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,13-1,25 (м, 2H), 1,75 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 2,04-2,10 (м, 1H), 2,76-2,80 (м, 1H), 4,50-4,53 (м, 2H), 7,11-7,25 (м, 5H), 8,25 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), LCMS 408 (M+H). ВЕРХ &gt;99%-на чистота.</p> <p>Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-5-фторпіримідин 48b замість 31c.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>49</b></p>		<p>6,6-диметил-3-[(7-метилтієно[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ: 1,03-1,22 (м, 2H), 1,65 (м, 6H), 1,86 (м, 1H), 2,36 (м, 3H), 2,75 (м, 1H), 4,36 (м, 2H), 6,35 (с, 1H), 7,10-7,27 (м, 6H), 7,82 (с, 1H), 8,65 (с, 1H). Аналіз (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>OS.0,15НОAc.1,2H<sub>2</sub>O) С, Н, N, APCI-MS:[M+H] 460.</p> <p>Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-7-метилтієно[3,2-d]піримідин замість 31c.</p>

93	88794	94
 <p><b>50</b></p>	<p>6,6-диметил-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]-3-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,01-1,16 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,65-2,74 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 7,00-7,09 (м, 3H), 7,14 (т, J=7,33Гц, 2H), 7,34 (д, J=5,56Гц, 1H), 8,03 (д, J=5,30Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), LCMS (APCI, M+H<sup>+</sup>): 446,1. Аналіз (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>OS.1,12H<sub>2</sub>O.0,32HOAc): C, H, N. ВЕРХ-УФ визначення: 92%-на чистота. Спосіб прикладу 32, використовуючи 4-хлор-тієно[2,3-d]піримідин замість 32с.</p>	<p>6,6-диметил-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]-3-(тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,01-1,16 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,93-2,02 (м, 1H), 2,66-2,74 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 7,00-7,09 (м, 3H), 7,14 (т, J=7,33Гц, 2H), 7,34 (д, J=5,56Гц, 1H), 8,02 (д, J=5,56Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), LCMS (APCI, M+H<sup>+</sup>): 446,1. Аналіз (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>OS.1,08H<sub>2</sub>O.0,28HOAc): C, H, N. ВЕРХ: 90%-на чистота. Спосіб прикладу 32, використовуючи 4-хлор-тієно[3,2-d]піримідин замість 32с.</p>
 <p><b>52</b></p>	<p>6,6-диметил-3-[(2-метилтієно[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,15-1,19 (м, 2H), 1,79 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 2,01-2,05 (м, 1H), 2,76-2,78 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 4,50-4,51 (м, 2H), 7,11-7,15 (м, 3H), 7,22-7,25 (м, 2H), 7,46 (д, J=5,5Гц, 1H), 8,44 (д, J=5,3Гц, 1H), LCMS 460 (M+H). Аналіз (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>OS.1,50ТФО.0,25H<sub>2</sub>O) C, H, N. ВЕРХ &gt;99%-на чистота. Спосіб прикладу 32, використовуючи 4-хлор-2-метилтієно[3,2-d]піримідин замість 32с.</p>	
 <p><b>53</b></p>	<p>3-(фуро[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-6,6-диметил-N-(транс-2-фенілциклопропіл)-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,01-1,16 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,03 (м, 1H), 1,22 (м, 1H), 1,64 (с, 6H), 1,92 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 4,38 (д, J=12,1Гц, 1H), 4,43 (д, J=12,2Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 7,05-7,16 (м, 3H), 7,2-7,28 (м, 2H), 8,33 (шир. с, 1H), 8,52 (с, 1H), 10,38 (шир. с, 1H). Аналіз (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.0,2НОАС.1H<sub>2</sub>O) C, H, N. АРСІ-МС:[M+H] 430. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлорфуро[3,2-d]піримідин (отриманий у відповідності зі способом, описаним в WO2004013141, стор. 131-132) замість 31с.</p>	

Отримання 40с: 4-Хлорхіназолін-2-карбонітрил.



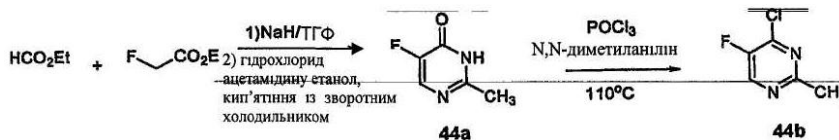
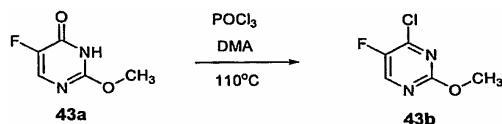
Етил 4-хіназолон-2-карбоксилат (40а, 2,54г, 11,67ммоль) розчиняли в MeOH (29мл) в 200мл-овій колбі з круглим дном і охолоджували до 0°C. У розчин протягом 30 хвилин барботували безводний газоподібний аміак. Потім колбу герметично закривали пробкою, яку закріплювали мідним дротом. Потім реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбоксаміду (40b, 2,20г, 99%) у вигляді твердого продукту білого кольору.

R<sub>f</sub>=0,13 (7% MeOH/CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,58-7,62 (м, 1H), 7,76 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,85-7,89 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,16 (дд, J=7,8, 1,2Hz), 8,35 (с, 1H), 11,91 (с, 1H). LCMS 190 (M+H). ВЕРХ чистота >99%.

4-Оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбоксамід (40b, 0,51г, 2,69ммоль) нагрівали до 100°C в POCl<sub>3</sub> (7,0мл) протягом трьох годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. В колбу обережно додавали крижану воду, і нерозчинний продукт відфільтровували. Фільтрат екстрагували три рази хлорформом. Об'єднані органічні продук-

кти сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали з отриманням 4-хлорхіназолін-2-карбонітрилу (40с, 0,21г). 95% чистота згідно з даними ВЕРХ, і використовували без додаткового очищення. Нерозчинний продукт очищали флеш хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 3-30% EtOAc/гексан з отриманням додаткових 0,22г 40с у вигляді твердого продукту білого кольору з повним виходом 62%.  $R_f=0,53$  (30% EtOAc/гексан).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,07-8,11 (м, 1H), 8,24-8,31 (м, 2H), 8,41 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H).

Отримання 43b: 4-Хлор-5-фтор-2-метоксипіримідин.



Для видалення мінерального масла гідрид натрію (60%, 5,0г, 125ммоль) промивали гексаном і сушили, потім суспендували в ТГФ (50мл) і охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Змішували разом етилфторацетат (13,30г, 125ммоль) і етилформиат (15,14мл, 187ммоль) і додавали до суспензії, що перемішується. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували 3 дні. Розчинник видаляли. До реакційної суміші додавали суміш ацетамідину гідрохлориду (11,81г, 125ммоль), етоксиду натрію (8,86г, 125ммоль) і етанолу (60мл), потім нагрівали із зворотним холодильником протягом ночі. Етанол видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в мінімальній кількості води і підкисляли до  $\text{pH}=6$  з допомогою концентрованої  $\text{HCl}$ . Потім сирі продукти екстрагували висолюванням з водної фази і ретельно промивали сумішшю 4:1  $\text{CHCl}_3$ /ізопропанол. Об'єднані органічні фази су-

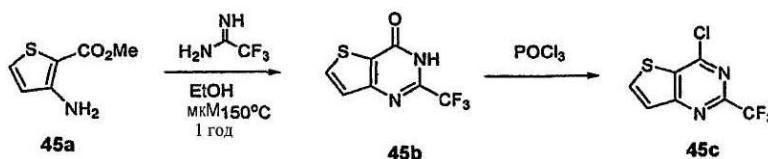
2-Метокси-5-фторурацил (43а, 1,04г, 7,21ммоль) і  $\text{N,N}$ -диметиланілін (1,80мл) нагрівали в  $\text{POCl}_3$  при  $110^\circ\text{C}$  протягом 90 хвилин. Після охолодження, реакційну суміш обережно додавали до льоду. Продукт екстрагували діетиловим ефіром. Ефірний шар промивали послідовно 2Н  $\text{HCl}$ , водою і сольовим розчином, потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Ефір обережно видаляли при зниженому тиску з отриманням 43b у вигляді легко леткої рідини (0,39г, 34%), яку використовували без додаткового очищення.  $R_f=0,26$  (10% EtOAc/гексан).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  3,91 (с, 3H), 8,79 (с, 1H).

Отримання 44b: 4-Хлор-5-фтор-2-метилпіримідин

шили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали. Сирий твердий продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 5-90% EtOAc/гексан з отриманням 5-фтор-2-метилпіримідин-4(3H)-ону (44а, 0,95г, 6%) у вигляді твердого продукту білого кольору.  $R_f=0,08$  (75% EtOAc/гексан).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  2,25 (д,  $J=1,0\text{Гц}$ , 3H), 7,93 (д,  $J=3,8\text{Гц}$ , 1H), 12,95 (шир., 1H). LCMS 129.

Сполуку 44b отримували, слідуючи способу отримання сполуки 43b, за винятком того, що замість 43а використовували 44а. Сполуку 44b (0,11г, 10%) отримували у вигляді легко леткої рідини і використовували без додаткового очищення.  $R_f=0,39$  (5% EtOAc/гексан).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  2,60 (с, 3H), 8,86 (с, 1H).

Отримання сполуки 45с: 4-хлор-2-(трифторметил)тієно[3,2-d]піримідин.

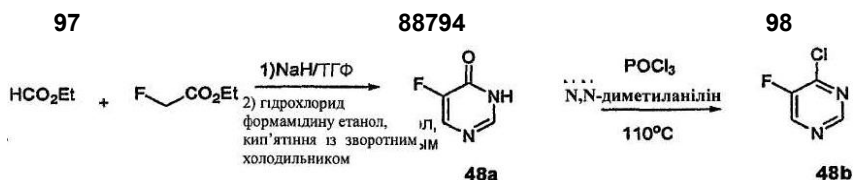


До перемішаного розчину метил 3-амінотієн-2-карбоксилату (45а, 1,57г, 10,0ммоль) в EtOH (10мл) додавали трифторацетамідин (2,24г, 2екв.) і трифтороцтову кислоту (1,54мл, 2екв.). Отриману суміш нагрівали до  $150^\circ\text{C}$  протягом 1 години в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш охолоджували і фільтрували з отриманням 2-(трифторметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону 45b у вигляді твердого продукту (0,61г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, MeOD)  $\delta$  м.ч.: 7,49 (д,  $J=5,29\text{Гц}$ , 2H), 8,18 (д,  $J=5,29\text{Гц}$ , 1H).

Суспензію 2-(трифторметил)тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону (45b, 0,61г, 2,77ммоль) в  $\text{POCl}_3$  нагрівали із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 3 годин і потім концентрували досуха при зниженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушили і концентрували з отриманням сполуки 45с у вигляді твердого продукту (0,58г, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, MeOD)  $\delta$  м.ч.: 7,79 (д,  $J=5,54\text{Гц}$ , 1H), 8,59 (д,  $J=5,54\text{Гц}$ , 1H).

Отримання 48b: 4-Хлор-5-фторпіримідину.



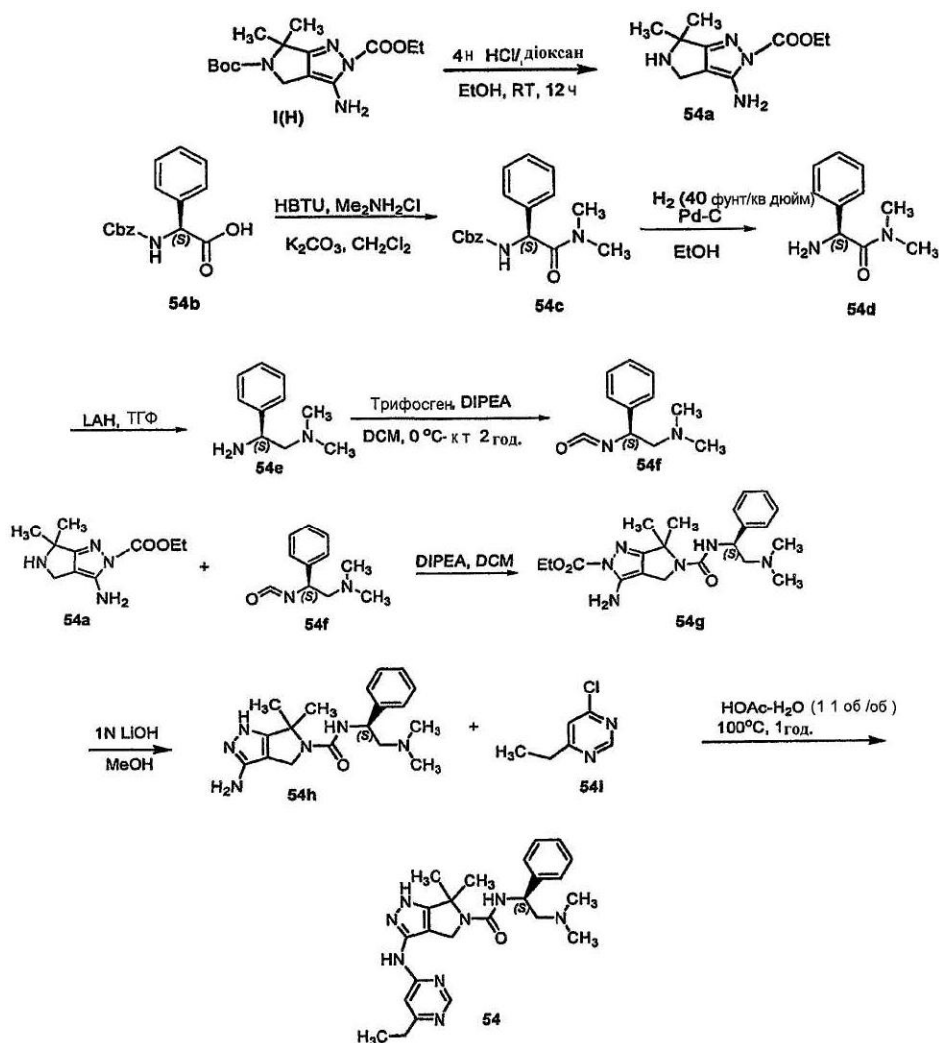


Для видалення мінерального масла гідрид натрію (60%, 5,0г, 125ммоль) промивали гексаном і сушили, потім суспендували в ТГФ (50мл) і охолоджували до 0°C. Змішували разом етилфторацетат (13,35г, 126ммоль) і етилформіат (13,99г, 189ммоль) і додавали до суспензії, що перемішується. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли. До реакційної суміші додавали суміш формамідин гідрохлориду (10,33г, 126ммоль), етоксиду натрію (8,92г, 126ммоль) і етанолу (60мл), потім нагрівали із зворотним холодильником протягом ночі. Етанол видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в мінімальній кількості води і підкисляли до pH=6 з допомогою етанольної HCl. Тверді речовини відфільтровували і фільтрат концентрували. Сиру тверду речовину очищали хроматографією

на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 0-9% MeOH/CHCl<sub>3</sub> з отриманням 5-фторпіримідин-4(3H)-ону у вигляді твердого продукту білого кольору (48a, 1,05г, 7%). R<sub>f</sub>=0,13 (75% EtOAc/гексан). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,05-8,09 (м, 2H), 13,14 (шир., 1H).

Слідуючи способу отримання сполуки 43b, сполуку 48b синтезували з 48a з отриманням 0,97г (80%) легко леткої рідини, яку використовували без додаткового очищення. R<sub>f</sub>=0,37 (5% EtOAc/гексан). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,93 (с, 1H), 9,01 (с, 1H).

Приклад 54: N-[(1S)-2-(Диметиламіно)-1-фенілетил]-3-[(6-етилпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.



Отримання I(H): 5-трет-бутил 2-етил 3-аміно-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4H,6H)-дикарбоксилат.

Спосіб синтезу сполуки I(H) можна знайти на схемі 1 в розділі "Докладний опис" цієї заявки. Докладні умови синтезу для отримання I(H) можна знайти в публікації патентної заявки США №2003/0171357 і публікації РСТ WO 02/12242, опис яких включений в даний документ як посилання.

Отримання сполуки 54a: етил 3-аміно-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат дигідрохлорид.

До зависі, що перемішується, 5-трет-бутил 1-етил 3-аміно-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1,5-дикарбоксилату (I(H), 30,0г, 92,5ммоль) в етанолі (200мл) по краплях додавали 4М розчин HCl в гексані (116мл). Отриманий прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш упарювали у вакуумі до утворення залишку і перемішували з гексаном (250мл) протягом 10 хвилин. Твердий продукт збирали фільтруванням, промивали гексаном (100мл) і сушили у вакуумі при 40°C протягом 15 годин з отриманням дигідрохлориду етил 3-аміно-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилату (54a, 27,0г, 98,5 %) у вигляді твердого продукту білого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,31 (тд, J=7, 1,3Гц, 3H), 1,59 (с, 6H), 4,09 (т, J=3,7Гц, 2H), 4,36 (кв.д, J=7,2, 1,2Гц, 2H), 10,12 (шир. с, 2H).

Отримання сполуки 54с: бензил (1S)-2-(диметиламіно)-2-оксо-1-фенілетил]карбамат.

До суміші (2S)-{[(бензилокси)карбоніл]аміно}(феніл)оцтової кислоти (54b, 196г, 688ммоль), НВТУ (261г, 688ммоль) і дихлорметану (2,8л) додавали по-слідовно карбонат калію (285г, 2,06ммоль) і диметиламін гідрохлорид (84,1г, 1031ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 40°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури тверді речовини фільтрували, промивали етилацетатом (2×500мл) і фільтрат концентрували до утворення залишку. До залишку додавали воду (1л) і розчин витримували в ультразвуковому очищувачі протягом 2 годин. Осаджені тверді речовини збирали і промивали водою (4×300мл), гексаном (2×500мл) і сушили у вакуумі протягом 24 годин. Твердий сирий продукт розчиняли в хлороформі (300мл) і нерозчинені тверді речовини відфільтровували. Фільтрат концентрували досуха і залишок розчиняли в суміші гексан/етилацетат (2:1) (250мл) і залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Отримані кристали збирали фільтруванням, промивали сумішшю гексан/етилацетат (3:1) (100мл) і сушили у високому вакуумі при 40°C протягом 24 годин з отриманням сполуки 54с (100,0г, 47%) у вигляді кристалічного твердого продукту білого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,88 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 5,01 (д, J=12,2Гц, 1H), 5,11 (д, J=12,2Гц, 1H), 5,58 (д, J=7,5Гц, 1H), 6,37 (д, J=7,2Гц, 1H), 7,32 (м, 10H).

Отримання сполуки 54d: (2S)-2-N,N-диметил-2-фенілацетамід.

До розчину 54с (80,0г, 256 ммоль) в етанолі (1,2л) додавали завись Pd/C (10%, 9,0г) в етилацетаті (50мл). Реакційну суміш струшували в апараті Парра в атмосфері водню (40фунт/кв.дюйм) протягом ночі. Каталізатор видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрувальний шар промивали етанолом (2×200 л) і об'єднаний фільтрат упарювали з отриманням 54d (40,2г, 88%) у вигляді твердого продукту білого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,85 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 4,72 (с, 1H), 7,33 (м, 5H).

Отримання сполуки 54e: N-[(2S)-2-аміно-2-фенілетил]-N,N-диметиламін.

Посудину, що містить сухий ТГФ (2300мл) в атмосфері азоту охолоджували на крижаній бані. Додавали лусочки алюмогідриду літію (59,0г, 1555ммоль). До цієї суспензії ЛАН повільно додавали протягом приблизно 1 години розчин амідю 54d (123,0г, 691ммоль) в сухому ТГФ (800мл). Отриману реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 5 годин, потім охолоджували до 10°C. Охолоджену реакційну суміш повільно гасили насиченим розчином сульфату натрію (380мл) і перемішували протягом ночі. Осаджені тверді речовини відфільтровували і промивали етилацетатом (4×500мл). Фільтрат концентрували до утворення залишку, який очищали на колонці з силікагелем (10% метанол, 5% триетиламін в хлороформі) з отриманням 54e (66,7г, 59%) у вигляді рідини світло-жовтого кольору. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,24 (дд, J=3,6, 12,1Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,47 (дд, J=10,6, 12,1Гц, 1H), 4,07 (дд, J=3,6, 10,4Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,37 (м, 4H).

Отримання сполуки 54f: гідрохлорид N-[(2S)-2-ізоціанато-2-фенілетил]-N,N-диметиламіну.

До охолодженого (0°C) і перемішуваного розчину трифосгену (27,1г, 91,32ммоль) в DCM (250мл) по краплях додавали розчин діізопропілетиламіну (23,6г, 182,26ммоль) в DCM (50мл) протягом 20 хвилин. Розчин N-[(2S)-2-аміно-2-фенілетил]-N,N-диметиламіну (54e, 15,0г, 91,32ммоль) в DCM (100мл) по краплях додавали до реакційної суміші коричневого кольору, підтримуючи температуру нижче за 10°C. Отриману реакційну суміш припиняли охолоджувати і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували з 10%-ним DCM в гексані (50мл). Твердий N-[(2S)-2-ізоціанато-2-фенілетил]-N,N-диметиламін гідрохлорид, сполуку 54f, відділяли фільтруванням і використовували в наступній реакції без додаткового очищення. (Примітка: Отриманий твердий продукт зберігали в атмосфері азоту). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,29 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,68 (т, J=10,1Гц, 1H), 4,42 (дд, J=11,5, 6,5Гц, 1H), 5,35 (дд, J=9,6, 6,2Гц, 1H), 7,4-7,6 (м, 5H).

Отримання сполуки 54g: (S)-етил 3-аміно-5-((2-(диметиламіно)-1-фенілетил)карбамоіл)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат.

До охолодженої (0°C) і перемішуваної зависі дигідрохлориду етил 3-аміно-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилату

(54a, 25,0г, 84,12ммоль) послідовно додавали DIPEA (74мл, 420,1ммоль) і N-[(2S)-2-ізоціанато-2-фенілетил]-N,N-диметиламіногідрохлорид (54f, 17,1г, 75,71ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 годин в атмосфері азоту, суміш розбавляли DCM (100мл) і промивали водою (2×100мл). Органічний розчин сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали у вакуумі. Отриманий сирий продукт очищали на колонці з силікагелем (10% MeOH/DCM) з отриманням сполуки 54g (23,0г, 73,7%) у вигляді ясножовтого твердого продукту. Т. пл.: 96-97°C. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,32 (т, J=7,1Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 2,19 (с, 6H), 2,40 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 4,23 (м, 2H), 4,35 (кв., J=6,7Гц, 2H), 4,78 (м, 1H), 6,00 (д, J=6Гц, 1H), 6,55 (с, 2H), 7,18-7,40 (м, 5H). LCMS (APCI, M+H<sup>+</sup>): 415.

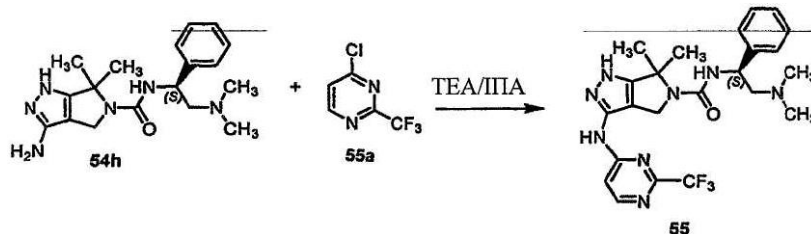
Отримання сполуки 54h: 3-Аміно-N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.

Етил 3-аміно-5-([(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]аміно)карбоніл)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилат (54g, 9,24г, 22,30ммоль) розчиняли в MeOH (225мл). Додавали розчин 1н LiOH (36мл) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом двох годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розбавляли водою і продукт екстрагували сумішшю 4:1 CHCl<sub>3</sub>/iPrOH. Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали з отриманням сполуки 54h (7,00г, 92%) у вигляді аморфного твердого продукту жовтого кольору, яку використовували без додаткового очищення. R<sub>f</sub>=0,16 (10% метанольний NH<sub>3</sub>/CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц,

CD<sub>3</sub>OD): δ 1,60 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 2,32 (с, 6H), 2,44 (дд, J=12,9, 4,5Гц, 1H), 2,78 (дд, J=12,6, 10,6Гц, 1H), 4,34 (д, J=10,3Гц, 1H), 4,40 (д, J=10,6Гц, 1H), 4,90-4,98 (м, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,28-7,36 (м, 4H). LCMS 343.

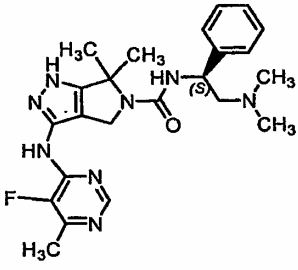
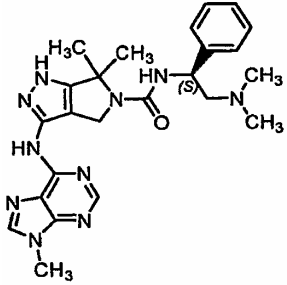
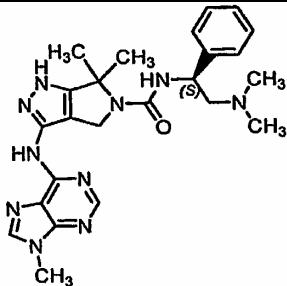
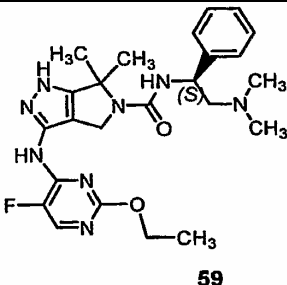
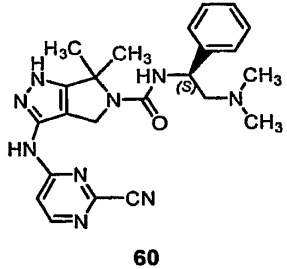
Сполуку 54h (0,18г, 0,52ммоль) і 4-хлор-6-етилпіримідин (54i, 0,08г, 0,574ммоль) змішували в суміші 1:1 HOAc/H<sub>2</sub>O (2,0мл) і нагрівали до 100°C протягом 1 години. Реакційну суміш нейтралізували твердим NaHCO<sub>3</sub> і розбавляли водою і сумішшю 4:1 CHCl<sub>3</sub>/iPrOH. Органічну фазу відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали. Продукт очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 0-5% метанольний NH<sub>3</sub>/CHCl<sub>3</sub>. Продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки 54 N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-3-[(6-етилпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-піразол-5(1H)-карбоксаміду у вигляді твердого продукту білого кольору (0,077г, 20%). R<sub>f</sub>=0,16 (10% метанольний NH<sub>3</sub>/CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,34 (т, J=7,8Гц, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 2,77-2,82 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 3,45-3,51 (м, 1H), 3,63-3,69 (м, 1H), 4,63-4,66 (м, 1H), 4,71-4,76 (м, 1H), 5,43 (дд, J=11,3, 3,8Гц, 6,94 (шир., 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,39-7,47 (м, 4H), 8,74 (с, 1H). LCMS 449 (M+H). Аналіз (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O·2,40ТФО·1,0H<sub>2</sub>O) C, H, N. ВЕРХ чистота >98%.

Приклад 55: N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід.



До 4-хлор-2(трифторметил)піримідину (55a, 74мг, 0,4ммоль), (S)-3-аміно-N-(2-(диметиламіно)-1-фенілетил)-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)карбоксаміду (54h, 141мг, 0,4ммоль) в IPA (1мл) додавали TEA (114мл, 0,8ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 20 хвилин. ВЕРХ давала вказану в заголовку сполуку 55 (S)-N-(2-(диметиламіно)-1-фенілетил)-6,6-диметил-3-(2-

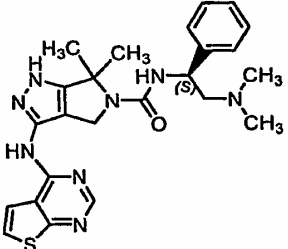
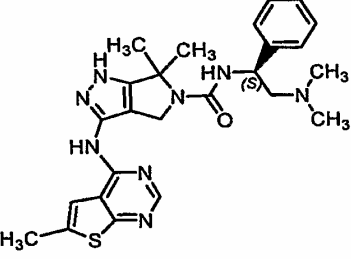
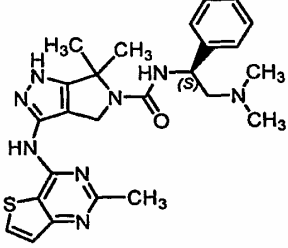
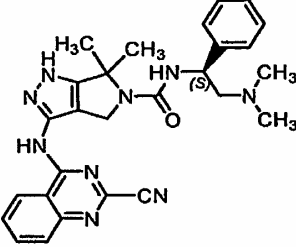
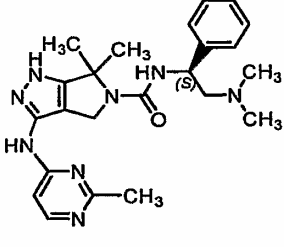
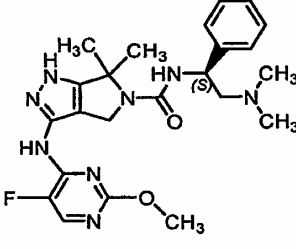
(трифторметил)піримідин-4-іламіно)піроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксамід у вигляді порошку білого кольору (8мг, 4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DCM) δ: 1,30 (м, 6H), 1,58 (м, 6H), 3,63 (м, 2H), 3,86 (м, 2H), 4,04 (м, 1H), 7,41-7,50 (м, 6H), 8,53 (с, 1H). Аналіз (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>OF<sub>3</sub>·2,41ТФО·1,7H<sub>2</sub>O) C, H, N. APCI-MS: [M+H] 489.

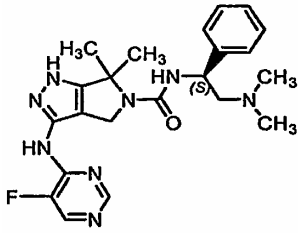
Структура і № прикладу	Хімічна назва, аналітичні дані і коментарі
 <p><b>56</b></p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-3-[(5-фтор-6-метилпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>R_f=0,13</math> (7%-ний метанольний <math>\text{NH}_3/\text{CHCl}_3</math>). <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1,67 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 2,34 (с, 6H), 2,42 (д, <math>J=2,8</math>Гц, 3H), 2,44-2,47 (м, 1H), 2,80-2,86 (м, 1H), 4,63-4,68 (м, 2H), 4,97-5,02 (м, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 4H), 8,39 (с, 1H). LCMS 453 (M+H). Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{OF}_0,35\text{H}_2\text{O}_0,35</math>). ВЕРХ&gt;98%-на чистота. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлор-5-фтор-6-метилпіримідин замість 54і.</p>
 <p><b>57</b></p>	<p>N-(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[(9-метил-9H-пурин-6-іл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1,68 (с, 1H), 1,71 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,87 (м, 4H), 3,02 (шир., с, 3H), 3,20 (дд, <math>J=14,7</math>, 7,3Гц, 1H), 3,84 (д, <math>J=14,4</math>Гц, 1H), 3,96 (д, 14,1Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 7,35-7,7 (м, 5H), 8,03 (тд, <math>J=7,6</math>, 1,1Гц, 1H), 8,20 (д, <math>J=7,5</math>Гц, 1H), 8,72 (д, <math>J=4,6</math>Гц, 1H). LCMS <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> 475. Аналіз (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_2,74\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N. Спосіб прикладу 54, використовуючи 6-хлор-9-метил-9H-пурин замість 54і.</p>
 <p><b>58</b></p>	<p>N-(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[(2-метилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{DMSO}-d_6</math>): <math>\delta</math> 1,61 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,81 (д, <math>J=4,6</math>Гц, 3H), 2,91 (д, <math>J=4,8</math>Гц, 3H), 3,34 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 5,34 (м, 1H), 6,58 (д, <math>J=9,3</math>Гц, 1H), 7,18-7,46 (м, 5H), 7,58 (д, <math>J=6</math>Гц, 1H), 7,83 (шир., д, <math>J=5,8</math>Гц, 1H), 9,13(шир., з, 1H), 10,39 (с, 1H). LCMS <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> 491. Аналіз (<math>\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{OS}_1,1\text{H}_2\text{O}_2,55\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлор-2-метилтієно[2,3-d]піримідин замість 54і.</p>
 <p><b>59</b></p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-3-[(2-етокси-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{DMCO}-d_6</math>): <math>\delta</math> 1,28 (т, <math>J=7</math>Гц, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 2,81 (д, <math>J=4,5</math>Гц, 3H), 2,88 (д, <math>J=4,6</math>Гц, 3H), 4,22 (д, <math>J=7,1</math>Гц, 1H), 4,26 (д, <math>J=7</math>Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 5,34 (м, 1H), 6,59 (д, <math>J=9,1</math>Гц, 1H), 7,25-7,45 (м, 5H), 8,14 (д, <math>J=3</math>Гц, 1H), 8,94 (шир., с, 2H), 10,03 (с, 1H), LCMS <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> 483 Аналіз (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{FO}_2,0,5\text{H}_2\text{O}_1,64\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлор-2-етокси-5-фторпіримідин замість 54і.</p>
 <p><b>60</b></p>	<p>3-[(2-ціанопіримідин-4-іл)аміно]-N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,62 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,35-3,47 (м, 2H), 4,68-4,88 (м, 2H), 5,25-5,33 (м, 1H), 6,83-6,92 (шир., 1H), 7,21-7,41 (м, 5H), 8,20 (д, <math>J=7,12</math>Гц, 1H), LCMS (APCI, <math>\text{M}+\text{H}^+</math>): 446,1, Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_1,188\text{H}_2\text{O}_0,15\text{H}_2\text{O}_0,04\text{MeCN}</math>): С, Н, N. ВЕРХ-УФ визначення: &gt;94%-на чистота. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлорпіримідин-2-карбонітрил замість 54і.</p>

105

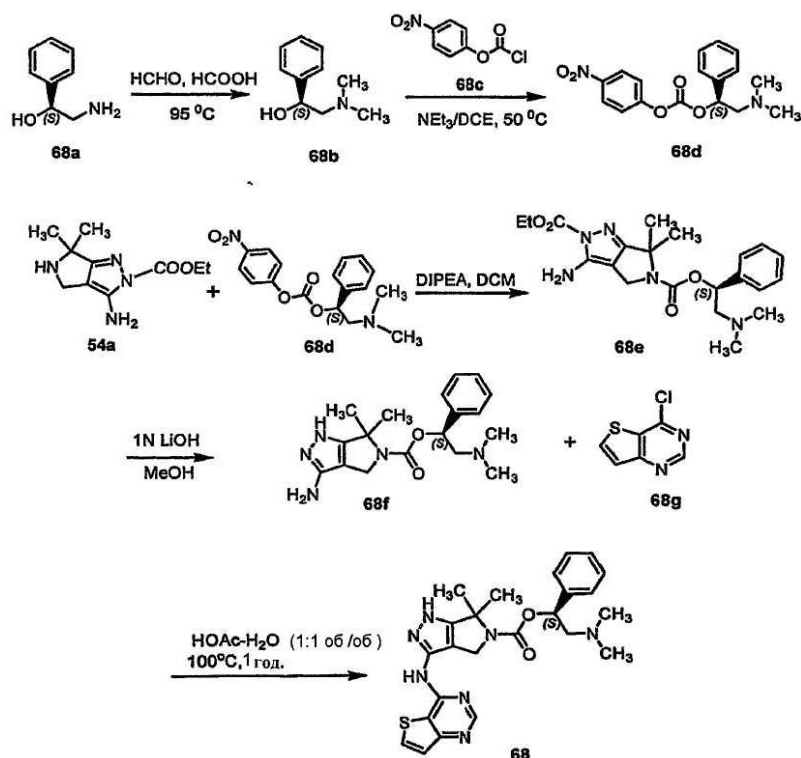
88794

106

 <p style="text-align: center;"><b>61</b></p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>R_f=0,18</math> (7% метанольна <math>\text{NH}_3/\text{CHCl}_3</math>). <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1,70 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 2,32 (3, 6H), 2,42 (дд, <math>J=12,9</math>, 4,5Гц, 1H), 2,78-2,84 (м, 1H), 4,63 (д, <math>J=11,6</math>Гц, 1H), 4,71 (д, <math>J=11,3</math>Гц, 1H), 4,97-5,01 (м, 1H), 7,20-7,23 (м, 1H), 7,29-7,36 (м, 4H), 7,43 (д, <math>J=5,4</math>Гц, 1H), 8,12 (д, <math>J=5,3</math>Гц, 1H), 8,67 (с, 1H). LCMS 477 (M+H). Аналіз (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2 \cdot 0,40\text{H}_2\text{O} \cdot 0,40\text{MeOH}</math>) C, H, N. ВЕРХ &gt;98%-на чистота. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлортієно[2,3-d]піримідин замість 54i.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>62</b></p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[(6-метилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,64 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,37-3,46 (м, 1H), 3,52 (т, <math>J=11,37</math>Гц, 1H), 4,57 (д, <math>J=11,62</math>Гц, 1H), 4,66 (д, <math>J=11,37</math>Гц, 1H), 5,33 (дд, <math>J=4,04</math>, 11,37Гц, 1H), 7,22-7,37 (м, 6H), 8,42 (с, 1H). LCMS (APCI, <math>\text{M}+\text{H}^+</math>): 491,3. Аналіз (<math>\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_2 \cdot 2,00\text{TFO} \cdot 0,77\text{H}_2\text{O}</math>). C, H, N. ВЕРХ &gt;94%-на чистота. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлор-6-метилтієно[2,3-d]піримідин замість 54i.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>63</b></p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[(2-метилтієно[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>R_f=0,24</math> (7% метанольна <math>\text{NH}_3/\text{CHCl}_3</math>). <math>^1\text{H}</math> NMR (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1,77 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 3,42-3,46 (м, 1H), 3,63-3,69 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 5,39 (дд, <math>J=1,4</math>, 4,0Гц), 7,33-7,47 (м, 6H), 8,42 (д, <math>J=5,3</math>Гц, 1H). LCMS 491 (M+H). Аналіз (<math>\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_2 \cdot 3,0\text{TFO} \cdot 0,40\text{H}_2\text{O}</math>) C, H, N. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлор-2-метилтієно[3,2-d]піримідин замість 54i.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>64</b></p>	<p>3-[(2-ціанохіназолін-4-іл)аміно]-N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>R_f=0,29</math> (7% метанольна <math>\text{NH}_3/\text{CHCl}_3</math>). <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CH}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1,71 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 2,35 (с, 6H), 2,36-2,37 (м, 1H), 2,79-2,85 (м, 1H), 4,91-5,00 (м, 3H), 7,21-7,24 (м, 1H), 7,31-7,35 (м, 2H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,76-7,80 (м, 1H), 7,91-7,92 (м, 1H), 7,95-7,99 (м, 1H), 8,42-8,43 (м, 1H). LCMS 496 (M+H). Аналіз (<math>\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O} \cdot 0,60\text{H}_2\text{O} \cdot 0,10</math> гексан) C, H, N. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлорхіназолін-2-карбонітрил замість 54i.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>65</b></p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-6,6-диметил-3-[(2-метилпіримідин-4-іл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{DMCO}</math>) <math>\delta</math>: 1,58 (м, 6H), 2,42 (м, 6H), 4,65 (м, 2H), 5,13 (м, 1H), 6,64 (м, 1H), 7,23-7,41 (м, 6H), 8,14 (д, <math>J=3</math>Гц, 1H). APCI-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]</math> 435. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлор-2-метилпіримідин замість 54i</p>
 <p style="text-align: center;"><b>66</b></p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-3-[(5-фтор-2-метоксипіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-c]піразол-5(1H)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 1,72 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 3,46-3,50 (м, 1H), 3,56-3,62 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,63-4,66 (м, 2H), 5,37-5,41 (м, 1H), 7,35-7,44 (м, 5H), 8,07 (д, <math>J=3,3</math>Гц, 1H). LCMS 469(M+H). Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{OF} \cdot 2,25\text{TFO}</math>) C, H, N. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлор-5-фтор-2-метоксипіримідин замість 54i.</p>

 <p><b>67</b></p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-3-[(5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. ВЕРХ=91%-на чистота. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,72 (с, 3H) 1,78 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 3,47-3,54 (м, 1H), 3,58-3,64 (м, 1H), 4,65 (д, J=11,4Гц, 1H), 4,74 (д, J=11,4Гц, 1H), 5,42 (дд, J=11,4, 4,0Гц, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 4H), 8,32 (с, 1), 8,52 (с, 1H), LCMS 439 (M+H). Аналіз (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·2,20ТФО·0,20H<sub>2</sub>O) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлор-5-фторпіримідин замість 54i.</p>
--	---

Приклад 68: (1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-(тієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат



Отримання сполуки 68b: (S)-2-диметиламіно-1-феніл-етанол.

До розчину (S)-(+)-2-аміно-1-фенілетанолу (68a, 100,0г, 729,0ммоль) в мурашиній кислоті (400мл) додавали формальдегід (800мл, 37%-ний по масі у воді) при кімнатній температурі. Розчин перемішували при 95°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, використовували концентровану HCl для доведення розчину до pH=2. Раствор екстрагували ефіром (3×500мл) і потім доводили до pH=10 з допомогою твердого NaOH. Отриманий водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×500мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фільтрування і упарювання з подальшою флеш-хроматографією (5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 4,5% MeOH/0,5% NEt<sub>3</sub> в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) давали сполуку 68b (S)-2-диметиламіно-1-феніл-етанол у вигляді світло-жовтого масла (68,0г, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,35 (с, 6H), 2,37 (м, 1H), 2,46 (дд, J=12,8, 9,2Гц, 1H), 4,02 (шир. с, 1H), 4,69 (дд, J=10,5, 3,6Гц, 1H), 7,22-7,4 (м, 5H).

Отримання сполуки 68e: (S)-5-(2-(диметиламіно)-1-фенілетил) 2-етил 3-аміно-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4H, 6H)дикарбоксилат.

До розчину (S)-2-диметиламіно-1-фенілетанолу (68b, 21,50г, 130,0ммоль), що перемішується, в 1,2-дихлоретані (500мл) додавали триетиламін (26,30г, 260,0ммоль) і 4-нітрофенілхлорформіат (68c, 27,00г, 130,0ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Розчин перемішували при 50°C протягом ночі. Потім додавали всього 16,8г (130,0ммоль) основи Хьюнінга, потім дигідрохлоридну сіль етил 3-аміно-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилату (54a, 17,90г, 60,25ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом ще 12 годин. Суміш розбавляли дихлорметаном (1,5л) і промивали водою (2×1,0л) і сольовим розчином (1,0л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Обробляли також іншу партію з тією ж кількістю. Ці дві партії об'єднували разом в процесі обробки. Фільтрування і упарювання з подальшою флеш-хроматографією (4,75%

MeOH/0,25%  $\text{Net}_3$ /95% DCM) давали сполуку 68e етил 3-аміно-5-((1S)-[2-(диметиламіно)-1-фенілетил]гідрокси)карбоніл)-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)карбоксилат у вигляді ясно-жовтого в'язкого масла (5,00г, 10%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , суміш ротамерів, представлені хімічні зсуви тільки основної форми)  $\delta$ : 1,45 (т, J=7,1Гц, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,55-2,63 (м, 1H), 2,88 (дд, J=13, 8,3Гц, 1H), 4,29 (кв., J=13Гц, 1H), 4,51 (кв., J=7,1Гц, 2H), 5,44 (д, J=10,7Гц, 1H), 5,8-5,95 (м, 1H), 7,25-7,42 (м, 5H). LCMS (APCI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ) 416.

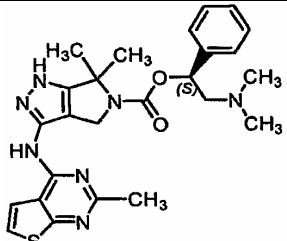
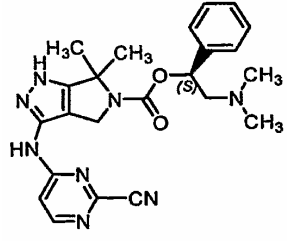
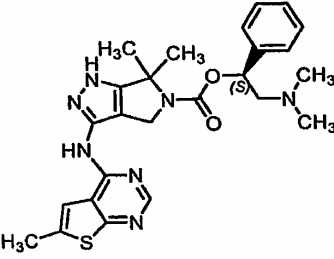
Отримання сполуки 68f: (S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-аміно-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-5(1H,4H,6H)-карбоксилат.

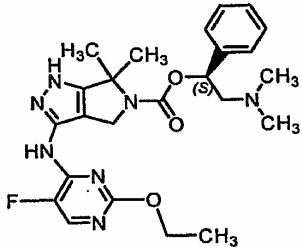
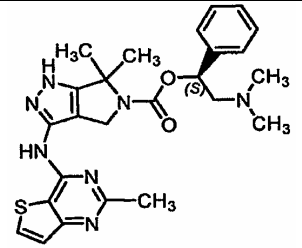
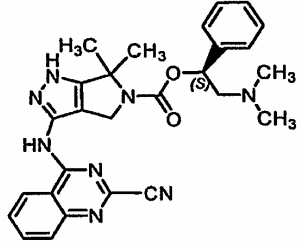
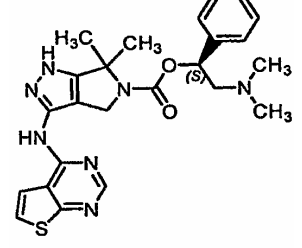
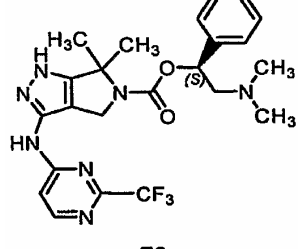
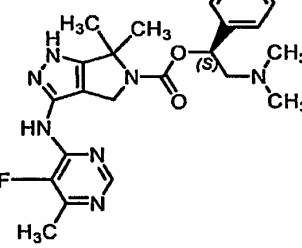
Круглодонну колбу наповнювали сполукою 68e (1,01г, 0,242ммоль), 1н LiOH (3,87мл, 1,6екв.) і метанолом (24мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник упарювали. До залишку додавали етилацетат (20мл) і воду (20мл). Водну фазу відділяли і екстрагували етилацетатом (10мл). Об'

єднану етилацетатну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і упарювали з отриманням сирої сполуки 68f (564мг, 67%). LCMS (APCI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ): 344,1.

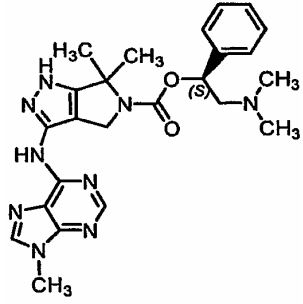
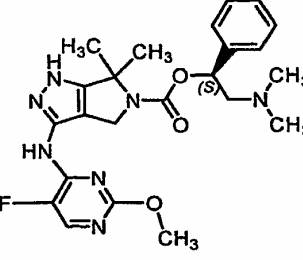
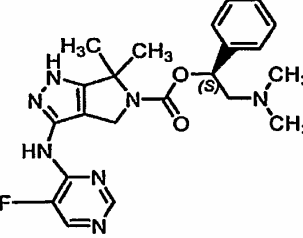
Пробірку з можливістю багаторазового герметичного закриття наповнювали сполукою 68f (88мг, 0,257ммоль), 4-хлортієно(3,2-d)-піримідином (88мг, 2екв.) і сумішшю оцтової кислоти і води (1-1,1мл). Пробірку закривали і перемішували при  $100^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Потім двічі очищали з допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням вказаної в заголовку сполуки 68 у вигляді твердого продукту білого кольору (36мг, 29% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , суміш ротамерів, представлені тільки хімічні зсуви основної форми)  $\delta$ : 1,55 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 2,62 (с, 6H), 2,82-2,92 (м, 1H), 3,21-3,37 (м, 1H), 4,44-4,57 (м, 1H), 4,60-4,69 (м, 1H), 5,90-6,00 (м, 1H), 7,22-7,43 (м, 6H), 8,01-8,09 (м, 1H), 8,55 (с, 1H). LCMS (APCI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ): 478,2.

Аналіз ( $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2\text{S} \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,45\text{TFO} \cdot 0,98\text{H}_2\text{O}$ ): C, H, N.

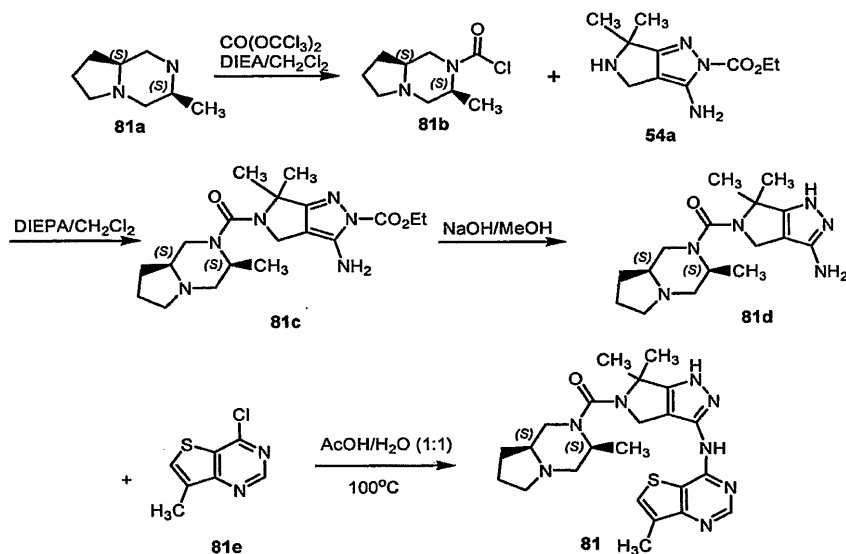
Структура і № прикладу	Хімічна назва, аналітичні дані і коментарі
 <p>69</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[(2-метилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{DMCO-d}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,55 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,87 (д, J=4,8Гц, 3H), 2,93 (д, J=5Гц, 3H), 3,46 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,84 (д, J=13,1Гц, 1H), 3,97 (д, J=13,1Гц, 1H), 6,13 (дд, J=10,7, 2,3Гц, 1H), 7,35-7,50 (м, 5H), 7,58 (д, J=6,1Гц, 1H), 7,87 (д, J=6Гц, 1H), 9,49 (шир., с, 1H), 10,45 (с, 1H), LCMS [<math>\text{M}+\text{H}^+</math>] 492. Аналіз (<math>\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2\text{S} \cdot 1,8\text{H}_2\text{O} \cdot 0,44\text{TFO} \cdot 0,4\text{HOAc}</math>) C, H, N, S. Спосіб прикладу 68, використовуючи 4-хлор-2-метилтієно[2,3-d]піримідин замість 68g.</p>
 <p>70</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(2-ціанопіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,49 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,30-3,39 (м, 1H), 3,59-3,70 (м, 1H), 4,92 (д, J=13,39Гц, 1H), 5,14 (д, J=13,39Гц, 1H), 6,03 (дд, J=2,27, 10,86Гц, 1H), 6,86 (д, J=6,06Гц, 1H), 6,86 (д, J=6,06Гц, 1H), 7,25-7,44 (м, 5H), 8,19-8,25 (м, 1H), LCMS (APCI, <math>\text{M}+\text{H}^+</math>): 447,1. Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2 \cdot 1,91\text{TFO}</math>): C, H, N. ВЕРХ-УФ визначення: &gt;95%-на чистота. Спосіб прикладу 68, використовуючи 4-хлорпіримідин замість 68g.</p>
 <p>71</p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[(6-метилтієно[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, суміш ротамерів, показані хімічні зсуви тільки головної форми) <math>\delta</math>: 1,55 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 3,33-3,46 (м, 1H), 3,64-3,81 (м, 1H), 4,63-4,80 (м, 2H), 6,04-6,14 (м, 1H), 7,22-7,45 (м, 6H), 8,41 (с, 1H), LCMS (APCI, <math>\text{M}+\text{H}^+</math>): 492,3. Аналіз, (<math>\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2\text{S} \cdot 1,74\text{TFO} \cdot 0,58\text{H}_2\text{O}</math>): C, H, N. ВЕРХ-УФ визначення: 93%-на чистота. Спосіб прикладу 68, використовуючи 4-хлор-6-метилтієно[2,3-d]піримідин замість 68g.</p>

111	88794	112
 <p style="text-align: center;"><b>72</b></p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(2-етокси-5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, суміш ротамерів, показані хімічні зсуви тільки головної форми) δ: 1,25 (т, J=7,07Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 3,36-3,44 (м, 1H), 3,58-3,69 (м, 1H), 4,25 (кв., J=7,07Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 6,07-6,15 (м, 1H), 7,28-7,43 (м, 5H), 7,97 (д, J=3,28, 1H), LCMS (APCI, M+H<sup>+</sup>): 484,2. Аналіз (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·2,06ТФО·0,31H<sub>2</sub>O): С, Н, N. ВЕРХ-УФ визначення: 100%-на чистота.</p> <p>Спосіб прикладу 68, використовуючи 4-хлор-2-етокси-5-фторпіримідин замість 68g.</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>73</b></p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[(2-метилтієно[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,67 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 3,48 (дд, J=13,9, 2,5Гц, 1H), (дд, J=13,6, 10,6Гц, 1H), 4,71-4,99 (м, 2H), 6,21-6,22 (м, 1H), 7,39-7,58 (м, 6H), 8,42 (д, J=5,5Гц, 1H). LCMS 492 (M+H). Аналіз (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S·2,75ТФО) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 73, використовуючи 4-хлор-2-метилтієно[3,2-d]піримідин замість 68g.</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>74</b></p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(2-ціанохіназолін-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-гідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,62 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 3,42-3,46 (м, 1H), 3,76-3,82 (м, 1H), 5,13 (д, J=13,3Гц, 1H), 5,36 (д, J=13,3Гц, 1H), 6,14 (дд, J=11,1, 2,3Гц, 1H), 7,36-7,46 (м, 3H), 7,52-7,54 (м, 2H), 7,78-7,82 (м, 1H), 7,92 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,97-8,01 (м, 1H), 8,45 (д, J=8,3Гц, 1H), LCMS 497 (M+H). Аналіз (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>·1,9ТФО·0,25вода) С, Н, N.</p> <p>Спосіб прикладу 68, використовуючи 4-хлорхіназолін-2-карбонітрил замість 68g.</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>75</b></p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іламіно)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ 1,59 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 2,28 (с, 6H), 2,51-2,58 (м, 1H), 2,77-2,82 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 5,80-5,86 (м, 1H), 7,27-7,46 (м, 5H), 8,01-8,04 (м, 1H), 8,58 (шир, 1H), 8,68 (д, J=8,5Гц, 1H), LCMS 478 (M+H). Аналіз (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S·0,06ТФО·0,10гексан) С, Н, N. ВЕРХ &gt;99%-на чистота.</p> <p>Спосіб прикладу 68, використовуючи 4-хлортієно[2,3-d]піримідин замість 68g.</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>76</b></p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ: 1,58 (м, 6H), 2,22 (м, 6H), 4,76 (м, 1H), 5,79 (м, 1H), 7,29-7,40 (м, 5H), APCI-МС: [M+H] 490.</p> <p>Спосіб прикладу 68, використовуючи 4-хлор-2-(трифторметил)піримідин замість 68g.</p>	
 <p style="text-align: center;"><b>77</b></p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(5-фтор-6-метилпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, суміш ротамерів, показані хімічні зсуви тільки головної форми) δ: 1,52 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 2,28-2,36 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,68-2,83 (м, 1H), 4,43-4,65 (м, 2H), 5,84-5,95 (м, 1H), 7,18-7,41 (м, 5H), 8,25 (с, 1H), LCMS (APCI, M+H<sup>+</sup>): 454,2. Аналіз (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·0,45ТФО·0,40НОАс·0,20H<sub>2</sub>O) С, Н, N. ВЕРХ-УФ визначення: 100%-на чистота.</p> <p>Спосіб прикладу 68, використовуючи 4-хлор-5-фтор-6-метилпіримідин замість 68g.</p>	



 <p style="text-align: center;"><b>78</b></p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 6,6-диметил-3-[(9-метил-9Н-пурин-6-іл)аміно]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксилат. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (<math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, суміш ротамерів, показані хімічні зсуви тільки головної форми) <math>\delta</math>: 1,55 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 3,36-3,43 (м, 1H), 3,69-3,78 (м, 1H), 3,81 (с, 1H), 4,72-4,81 (м, 2H), 6,07-6,12 (м, 1H), 7,29-7,44 (м, 5H), 8,14 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), LCMS (APCI, <math>\text{M}+\text{H}^+</math>): 476,2. Аналіз (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_2 \cdot 1,87\text{ТФО} \cdot 0,73\text{H}_2\text{O}</math>): С, Н, N. ВЕРХ-УФ визначення: 100%-на чистота. Спосіб прикладу 78, використовуючи 6-хлор-9-метил-9Н-пурин замість 68g.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>79</b></p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(5-фтор-2-метоксипіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксилат. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,62 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 3,47-3,50 (м, 1H), 3,72-3,78 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 4,58-4,61 (м, 2H), 6,18-6,20 (м, 1H), 7,41-7,57 (м, 5H), 8,07 (д, <math>J=3,0\text{Гц}</math>, 1H), LCMS 470 (<math>\text{M}+\text{H}</math>). Аналіз (<math>\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3\text{F} \cdot 2,30\text{ТФО} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N. ВЕРХ &gt;99%-на чистота. Спосіб прикладу 68, використовуючи 4-хлор-5-фтор-2-метоксипіримідин замість 68g.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>80</b></p>	<p>(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил 3-[(5-фторпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксилат. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,61 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,55-2,65 (м, 1H), 3,08-3,11 (м, 1H), 4,93-4,98 (м, 2H), 5,87-5,96 (м, 1H), 7,28-7,45 (м, 5H), 8,28 (шир., 1H), 8,48 (шир., 1H), LCMS 440 (<math>\text{M}+\text{H}</math>). Аналіз (<math>\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2\text{F} \cdot 0,70\text{H}_2\text{O} \cdot 0,30\text{гексан}</math>) С, Н, N. ВЕРХ=90%-на чистота. Спосіб прикладу 68, використовуючи 4-хлор-5-фторпіримідин замість 68g.</p>

Приклад 81: N-(6,6-диметил-5-((3S,8aS)-3-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-7-метилтієно[3,2-d]піримідин-4-амін.



Отримання сполуки 81b: (3S,8aS)-3-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-карбонілхлорид

До суміші трифосгену (2,11г, 1екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл), що перемішується, при  $0^\circ\text{C}$  додавали DIPEA (1,8мл, 1,5екв.) і (3S,8aS)-3-метилоктагідропіроло[1,2-а]піразин (81a, 1г, 7,13ммоль). Отриману суміш перемішували при

$0^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Реакційну суміш упарювали у вакуумі з отриманням залишку, сполуки 81b, яку безпосередньо використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

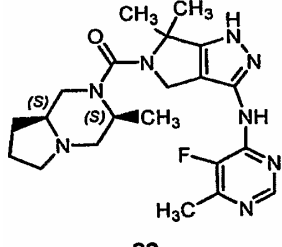
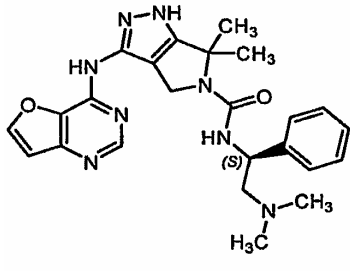
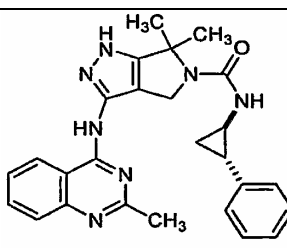
Отримання сполуки 81c: етил 3-аміно-6,6-диметил-5-((3S,8aS)-3-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)карбоніл)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4H)-карбоксилат

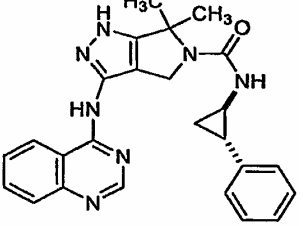
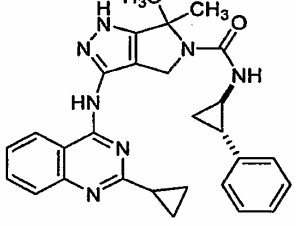
До перемішуваної суміші сполуки I(H) 5-трет-бутил 2-етил 3-аміно-6,6-диметилпіроло[3,4-с]піразол-2,5(4Н,6Н)-дикарбоксилату (5,65г, 17,4ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) додавали 4,0М  $\text{HCl}$  в діоксані (30мл). Реакційну суміш упарювали у вакуумі з отриманням сирової солі  $\text{HCl}$  сполуки 54а. Частину залишку (54а, 1г, 4,46ммоль) додавали до перемішуваної суміші (3S,8aS)-3-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1Н)-карбонілхлориду (81b, 1,4г, 2екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл), DIPEA (1,2мл, 2екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над сульфатом натрію, концентрували у вакуумі, очищали флеш-хроматографією. Елюювання сумішню 5-15%  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  давало сполуку 81с.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $\delta$ : 1,2 (м, 2 Н), 1,31 (т, 3 Н), 1,52 (м, 6Н), 1,64 (м, 4Н), 1,93 (м, 1Н), 2,18 (м, 1Н), 2,77 (м, 2Н), 2,93 (м, 1Н), 3,77 (м, 1Н), 4,18 (м, 2Н), 4,33 (м, 2Н)

Отримання сполуки 81d: 6,6-диметил-5-((3S,8aS)-3-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1Н)-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін

До перемішуваного розчину етил 3-аміно-6,6-диметил-5-((3S,8aS)-3-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1Н)-іл)карбоніл)-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-2(4Н)-карбоксилату (81с, 613мг, 1,60ммоль) в  $\text{MeOH}$  (3мл) додавали 20%-ний водний розчин  $\text{NaOH}$  (2мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш упарювали і залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушили і концентрували з отриманням сполуки 81d.

До розчину сполуки 81d (0,150г, 0,47ммоль) в суміші 50% оцтова кислота/вода (4мл) додавали 4-хлор-7-метилтієно[3,2-d]піримідин (175мг, 2екв.). Отриману суміш нагрівали до температури, що дорівнює  $100^\circ\text{C}$ , протягом 1 години. Реакційну суміш очищали препаративно ВЕРХ з отриманням сполуки 81 у вигляді твердого продукту білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $\delta$ : 1,23 (м, 2Н), 1,62 (д, 6Н), 1,69 (м, 3Н), 1,83 (м, 1Н), 1,95 (м, 1Н), 2,16 (м, 1Н), 2,34 (с, 3Н), 2,74 (м, 2Н), 2,90 (м, 1Н), 3,80 (м, 1Н), 4,52 (с, 2Н), 7,83 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н).

Структура і № прикладу	Хімічна назва, аналітичні дані і коментарі
 <p>82</p>	<p>N-(5-фтор-6-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-((3S,8aS)-3-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1Н)-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3)_2\text{SO}</math> <math>\delta</math>: 1,23 (м, 2Н), 1,27 (м, 1Н), 1,59 (д, 6Н), 1,70 (м, 2Н), 1,83 (м, 1Н), 1,94 (м, 1Н), 2,16 (м, 1Н), 2,32 (с, 3Н), 2,70 (м, 2Н), 2,90 (т, 1Н), 3,79 (м, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 8,23 (с, 1Н). Спосіб прикладу 81, використовуючи 4-хлор-5-фтор-6-метилпіримідин замість 81е.</p>
 <p>83</p>	<p>N-[(1S)-2-(диметиламіно)-1-фенілетил]-3-(фуро[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1,74 (с, 3Н) 1,80 (с, 3Н), 2,98 (с, 3Н), 3,06 (с, 3Н), 3,47-3,53 (м, 1Н), 3,61-3,67 (м, 1Н), 4,70 (д, J=11,6Гц, 1Н), 4,77 (д, J=11,3Гц, 1Н), 5,41-5,45 (м, 1Н), 7,06 (д, J=2,2Гц, 1Н), 7,32-7,36 (м, 1Н), 7,40-7,46 (м, 4Н), 8,25 (д, J=2,3Гц, 1Н), 8,67 (д, J=3,0Гц, 1Н). LCMS 461 (M+H). Аналіз (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2 \cdot 2,40\text{ТФО} \cdot 0,40\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N. ВЕРХ=95%-на чистота. Спосіб прикладу 54, використовуючи 4-хлорфуро[3,2-d]піримідин замість 54і (отриманий у відповідності зі способом, описаним в WO 2004013141 стор. 131-133.)</p>
 <p>84</p>	<p>3-[(2-метилхіназолін-4-іл)аміно]-6,6-диметил N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксамід. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400МГц, <math>\text{MeOD}</math>) <math>\delta</math> м.ч.: 1,12 -1,25 (м, 2Н), 1,79 (д, J=3,78Гц, 6 Н), 2,01-2,09 (м, 1Н), 2,67 (с, 3Н), 2,77-2,86 (м, 1Н), 4,55 (с, 2Н), 7,09-7,18 (м, 3Н), 7,24 (т, J=7,55Гц, 2Н), 7,57 (т, J=7,68Гц, 1Н), 7,72 (д, J=8,06Гц, 1Н), 7,83 (т, J=7,55Гц, 1 Н), 8,30 (д, J=8,31Гц, 1Н). Аналіз (<math>\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O} \cdot 0,3\text{HOAc} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}</math>) С, Н, N. ВЕРХ:&gt;95%-на чистота. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-2-метилхіназолін замість 31с.</p>

 <p style="text-align: center;"><b>85</b></p>	<p>3-(хіназолін-4-іламіно)-6,6-диметил N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч.: 1,12-1,27 (м, 2H), 1,79 (д, J=3,53Гц, 6H), 2,03-2,16 (м, 1H), 2,81 (дд, J=6,42, 3,15Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 7,08-7,19 (м, 3H), 7,24 (т, J=7,68Гц, 2H), 7,65 (т, J=7,55Гц, 1H), 7,77-7,96 (м, 2H), 8,35 (д, J=8,31Гц, 1H), 8,71 (с, 1H). Аналіз (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O·0,3HOAc·6H<sub>2</sub>O) C, H, N. ВЕРХ: &gt;95%-на чистота. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлорхіназолін замість 31с.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>86</b></p>	<p>3-[(2-циклопропілхіназолін-4-іл)аміно]-6,6-диметил-N-[транс-2-фенілциклопропіл]-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)карбоксамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOD) δ м.ч.: 1,00-1,11 (м, J=6,55Гц, 2H), 1,11-1,24 (м, 4H), 1,79 (д, J=3,53Гц, 6H), 2,00-2,09 (м, 1H), 2,14-2,27 (м, 1H), 2,73-2,87 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 7,07-7,18 (м, 3H), 7,24 (т, J=7,68Гц, 2H), 7,52 (т, J=7,43Гц, 1H), 7,67-7,76 (м, 1H), 7,81 (т, J=7,55Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,06Гц, 1H). Аналіз (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O·0,2HOAc·0,6H<sub>2</sub>O) C, H, N. Спосіб прикладу 31, використовуючи 4-хлор-2-циклопропілхіназолін замість 31с.</p>

Біологічне дослідження, дані Ki і дані клітинного аналізу

Клонування, експресування і очищення рекомбінантного кіназного домену PAK4 (PAK4 KD): кДНК, що кодує PAK4, ампліфікували з клону EST (#12) (придбаний у Research Genetics) з допомогою PCR. P33 (ACATATG TCC CATGAGCAGT TCCGGGCTGC CCTGCAGCT) і P34 (CTCA TGGGTGCTTC AGCAGCTCGG CTGCCGTGGC) використовували як 5'-праймер і 3'-праймер в PCR, відповідно. Продукт PCR ампліфікації клонували у вектор Торо (Invitrogen Inc.) і проводили аналіз послідовності ДНК. PAK4 KD субклонували в експресійну плазмиду рЕТ28а(+), рЕТ24а(+), або рGST4.5. Рекомбінантні плазмиди, що містять PAK4 KD, трансформували в клітини BL21(DE3) для експресії рекомбінантного білка. Продукцію PAK4 KD індукували при 27°C, додаючи IPTG в клітини. Клітини збирали і лізували для чищення білка. Для очищення використовували колонку Ni-NTA (рЕТ28а(+), рЕТ24а(+)) і глутатіонову колонку (рGST4.5). Очищений білок потім обробляли тромбіном для відщеплення N-кінцевих тагів, що залишилися від експресійної плазмиди, і, таким чином, отримували PAK4 KD, який використовували в аналізі Ki по даному винаходу.

Умови ферментативного аналізу кіназного домену PAK4: ферментативну активність PAK4 KD вимірювали за її здатністю каталізувати перенесення фосфатного залишку з нуклеозидтрифосфату на боковий ланцюг амінокислоти комерційно доступного пептиду (амінокислотна послідовність EVPRRKSLVGTPYWM). Каталітичну реакцію супроводжувало перетворення ATP в ADP. Каталітичну продукцію PAK4 KD, ADP з ATP, зв'язували з окисненням NADH через активацію піруваткінази (PK) і лактатдегідрогенази (LDH). Перетворення NADH в NAD<sup>+</sup> контролювали по зниженню поглинання при 340nm (ε<sub>340</sub>=6,22см<sup>-1</sup>·мм<sup>-1</sup>), використовуючи Molecular Devices SPECTRAMAX 190 в поєднанні з Біомес FX. Характерні реакційні розчини складалися з 2мМ фосфоенолпірувату, 0,35мМ NADH, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ DTT, 0,4мМ пептиду (EVPRRKSLVGTPYWM) 0,04мМ ATP,

1000 одиниць/мл PK, 1000 одиниць/мл LDH, 0,01% Tween 20 в 50мМ HEPES, pH 7,5. Аналіз ініціювали додаванням 25нМ PAK4 KD. Ki PAK KD кожної сполуки по винаходу (інгібітору) розраховували на основі множинних значень процента інгібування інгібітору при різних концентраціях інгібування. Пептид (амінокислотна послідовність EVPRRKSLVGTPYWM) був придбаний в American Peptide Company. NADH, MgCl<sub>2</sub>, HEPES, DTT, ATP і PK/LDH придбавали у Sigma. Tween 20 був придбаний в Calbiochem.

Метод сендвіч-ELISA використовували для вимірювання кінасної активності PAK4 в цілих клітинах. Рівень PAK4-залежного фосфорилювання GEF-H1b може бути визначений, контролюючи зв'язування фосфоспецифічного антитіла з GEF-H1b. У біологічному аналізі використовувалася модифікована клітинна лінія HEK 293 і вона була сконструйована для надекспресії як GEF-H1b, так і кіназного домену (KD) PAK4. У цій клітинній лінії KD PAK4 був індицибельним від тетрацикліну (Trex system, Invitrogen). Клітинній лінії була привласнена назва TR-293-KDG. Для появи події фосфорилювання GEF-H1, клітини індукували доксицикліном для експресії PAK4 KD. Ямки з негативним контролем не індукували. Ефект кандидатної речовини вимірювали як здатність блокувати подію фосфорилювання.

Плашки ELISA спочатку покривали фіксуєчим антитілом (мишаче моноклональне антитіло з α-НА-таг), блокували BSA і промивали в 0,1% Tween 20 в Tris-забуференому сольовому розчині (TBST). Плашки для культивування тканини (покривали полі-D-лізином) засівали клітинами TR-293-KDG. Клітини TR-293-KDG індукували для експресії PAK4 KD доксицикліном протягом ночі і потім & проводили супутню обробку кандидатними сполуками або розріджувачем протягом ще 3 годин тривалого впливу. Клітини потім лізували модифікованим буфером RIPA, доповненим інгібіторами протеаз. Свіжі лізати клітин потім додавали в плашки ELISA протягом 2 годин. Між всіма подальшими стадіями плашки промивали 4 рази TBST. Протягом 1 години додавали виявляюче антитіло (розпізнавання фосфо-специфічного

119

епітопу на GEF-H1b), а потім протягом 45 хвилин додавали друге антитіло, зв'язане з ферментом, а саме антитіло козла проти кролика. Розвиток кольору фермент-зв'язаного антитіла здійснювали пероксидазою, ABTS (Moss, Inc.), зчитуючи при поглинанні при 405нМ на спектрофотометрі

88794

120

через 30 хвилин інкубування. Значення EC50 розраховували за допомогою відповідної сигмоїдальної кривої, використовуючи аналіз з чотирма параметрами.

Дані Kі кіназного домену PAK4 і дані EC50 клітинного аналізу PAK4 сполуки прикладів 1-86:

Приклад	Дані Kі (мкМ)	EC50 (нМ)
1	0,041	>2000
2	0,014	36
3	0,011	16
4	0,11	
5	0,22	87
6	0,0028	0,94
7	0,087	>4000
8	0,61	
9	0,27	>4000
10	0,12	>4000
11	0,96	
12	0,038	78
13	N/A	>4000
14	0,27	
15	0,090	500
16	0,076	1267
17	0,77	
18	0,34	
19	0,19	
20	0,090	1199
21	0,24	
22	0,72	
23	0,14	>4000
24	0,64	
25	0,78	
26	0,22	
27	0,20	
28	0,27	
29	0,66	
30	0,080	968
31	0,020	103
32	0,0035	19
33	0,047	618
34	0,021	778
35	0,26	262
36		>4000
37	0,27	805
38	0,096	1470
39		>4000
40	0,018	98
41	0,024	147
42	0,094	610
43	0,45	>4000
44	0,23	>4000
45	0,025	32
46	0,0072	21
47	0,37	401
48	1	
49	0,16	332
50	0,016	340
51	0,018	31
52	0,0035	19
53	0,067	1745
54	0,14	

121

88794

122

55		>4000
56	0,24	570
57	0,94	
58	0,014	2,5
59	0,17	2,4
60	0,040	<3,9
61	0,022	19
62	0,015	15
63	0,02	<3,9
64	0,003	<3,9
65	0,68	67,13
66	0,17	<3,9
67	0,28	20,
68	0,0067	20
69	0,0019	3,0
70	0,0088	1,9
71	0,0052	
72	0,016	4,4
73	0,0016	<3,9
74	0,0036	<3,9
75	0,0052	<3,9
76	0,0083	<3,9
77	0,093	69
78	0,33	>4000
79	0,039	<3,9
80	0,12	20
81	0,084	
82	2,5	
83	0,058	84
84	0,034	455
85	0,10	
86	0,055	