



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96618 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 3/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 3-АМІНОПІРОЛО[3,4-с]ПІРАЗОЛ-5(1Н,4Н,6Н)КАРБАЛЬДЕГІДОПОХІДНІ ЯК РКС ІНГІБІТОРИ

1

2

(21) a200908264

(22) 04.02.2008

(24) 25.11.2011

(86) PCT/IB2008/000297, 04.02.2008

(31) 60/888,749

(32) 07.02.2007

(33) US

(31) 60/989,086

(32) 19.11.2007

(33) US

(31) 61/020,965

(32) 14.01.2008

(33) US

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

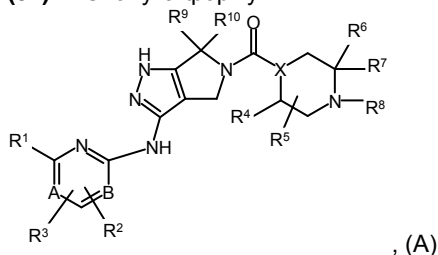
(72) ЛІ ГУІ, US, НУКУІ СЕЙДЖ, US, СКАЛЕС СТЕ-
ФАНІ АНН, US, ТЕНГ МІН, US, ЮН ЧЮНФЕНГ, US

(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

(56) WO 2006072831 A, 13.07.2006

WO 2004056827 A, 08.07.2004

(57) 1. Сполука формули А



де

X-C-R¹¹ або N, де R¹¹ - H, галоген, OH, C₁-C₃алкіл, CF₃, або CN;

А та В вибрані з С та N, за умови, що обидва А та В не є N;

R¹, R² та R³, кожний незалежно, вибрані з групи: H, R^a-O-R^b, C₁-C₈алкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероцикл), -(R^d)_m-(C₁-C₆перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b; де будь-які з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂циклоалкіл, арил або 3-15-членний гетероцикл, є, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R¹², R⁶ та R⁷, кожний незалежно, - H, R^a-O-R^b, C₁-C₈алкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероцикл), -(R^d)_m-(C₁-C₆перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b; де R⁶ та R⁷ можуть разом необов'язково бути циклізова-

-(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b; де R² та R³ можуть разом необов'язково бути циклізованими з утворенням насиченого або ненасиченого 3-7-членного гетероциклілу, конденсованого з 6-членним N-вмісним гетероарилом, до котрого вони є приєднаними; та де будь-які з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂циклоалкіл, феніл або 3-15-членний гетероцикл, можуть бути, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R¹².

R⁴ та R⁵, кожний незалежно, вибрані з групи: H, R^a-O-R^b, C₁-C₈алкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероцикл), -(R^d)_m-(C₁-C₆перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b; де будь-які з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂циклоалкіл, арил або 3-15-членний гетероцикл, є, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R¹².

R⁶ та R⁷, кожний незалежно, - H, R^a-O-R^b, C₁-C₈алкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероцикл), -(R^d)_m-(C₁-C₆перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b; де R⁶ та R⁷ можуть разом необов'язково бути циклізова-

(13) C2

(11) 96618

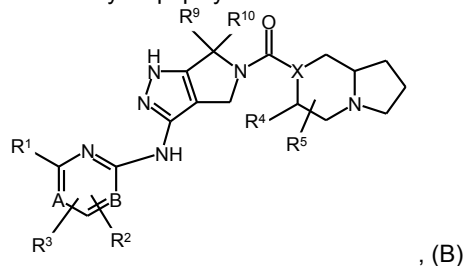
(19) UA

- та кожне m, незалежно, - 0 або 1;
- за умови, що, коли $X = N$, тоді R^6 та R^7 не є обидва H, та що, коли $X = C-R^{11}$, тоді R^6 та R^7 , обидва, - H; або її фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^9 та R^{10} , обидва, - метил.
3. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, де $X = N$, а R^6 та R^7 , кожний незалежно, - H або C_1-C_6 алкіл, але не є обидва H.
4. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, де A - N, а B - C.
5. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, де A - C, а B - N.
6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^6 та R^7 , обидва, - метил.
7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^6 - H, а R^7 - метил.
8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 - R^a-O-R^b , C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ циклоалкіл), $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m$ -(3-15-членний гетероцикліл), $-(R^d)_m$ -(C_1-C_6 перфлуоралкіл), $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$, де вказані R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3-C_{12} циклоалкіл, арил, 3-15-членний гетероцикліл є, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R^{12} .
9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 - метил.
10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 - R^a-O-R^b , C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ циклоалкіл), $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m$ -(3-15-членний гетероцикліл), $-(R^d)_m$ -(C_1-C_6 перфлуоралкіл), $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$, де вказані R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3-C_{12} циклоалкіл, арил, вказаний 3-15-членний гетероцикліл є, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R^{12} .
11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 - $-(R^d)_m-OR^a$, C_1-C_8 алкіл або $-(R^d)_m-NR^aR^b$.
12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 - R^a-O-R^b , C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ циклоалкіл), $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m$ -(3-15-членний

гетероциклі), $-(R^d)_m-(C_1-C_6\text{перфлуоралкіл})$, $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-OR^a$ або $-(R^d)_m-NR^aR^b$.

13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнята сіль, де кожний R^d та R^e , незалежно, $-(C_1-C_3\text{алкілен})$.

14. Сполука формули В



де

X - $C-R^{11}$ або N , де R^{11} - H , галоген, OH , $C_1-C_3\text{алкіл}$, CF_3 , або CN ;

A та B вибрані з C та N , за умови, що обидва A та B не є N ;

R^1 - R^a-O-R^b , $C_1-C_8\text{алкіл}$, $C_2-C_8\text{алкеніл}$, $C_2-C_8\text{алкініл}$, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}\text{циклоалкіл})$, $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m-(3-15\text{-членний гетероциклі})$, $-(R^d)_m-(C_1-C_6\text{перфлуоралкіл})$, $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b$; та де будь-які з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $C_3-C_{12}\text{циклоалкіл}$, феніл або 3-15-членний гетероциклі, можуть бути, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R^{12} ;

R^2 та R^3 , кожний незалежно, вибрані з групи: H , R^a-O-R^b , $C_1-C_8\text{алкіл}$, $C_2-C_8\text{алкеніл}$, $C_2-C_8\text{алкініл}$, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}\text{циклоалкіл})$, $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m-(3-15\text{-членний гетероциклі})$, $-(R^d)_m-(C_1-C_6\text{перфлуоралкіл})$, $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b$; де R^2 та R^3 можуть разом необов'язково бути циклізованими з утворенням насиченого або ненасиченого 3-7-членного гетероциклі, конденсованого з 6-членним N -вмісним гетероарилем, до якого вони є приєднаними; та де будь-які з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $C_3-C_{12}\text{циклоалкіл}$, феніл або 3-15-членний гетероциклі, можуть бути, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R^{12} ;

R^4 та R^5 , кожний незалежно, вибрані з групи: H , R^a-O-R^b , $C_1-C_8\text{алкіл}$, $C_2-C_8\text{алкеніл}$, $C_2-C_8\text{алкініл}$, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}\text{циклоалкіл})$, $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m-(3-15\text{-членний гетероциклі})$, $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b$; де будь-які з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $C_3-C_{12}\text{циклоалкіл}$, феніл або 3-15-членний гетероциклі, є, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 1-3 групами: $-F$, $C_1-C_3\text{алкіл}$, $C_1-C_3\text{перфлуоралкіл}$, гідроксил, $C_1-C_6\text{алкоксил}$ або оксогрупа;

членний гетероциклі), $-(R^d)_m-(C_1-C_6\text{перфлуоралкіл})$, $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b$; де будь-які з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $C_3-C_{12}\text{циклоалкіл}$, арил або 3-15-членний гетероциклі, є, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R^{12} ;

R^8 - H , R^a-O-R^b , $C_1-C_8\text{алкіл}$, $C_2-C_8\text{алкеніл}$, $C_2-C_8\text{алкініл}$, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}\text{циклоалкіл})$, $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m-(3-15\text{-членний гетероциклі})$, $-(R^d)_m-(C_1-C_6\text{перфлуоралкіл})$, $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b$; та де будь-які з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $C_3-C_{12}\text{циклоалкіл}$, феніл або 3-15-членний гетероциклі, є, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 1-3 групами: $-F$, $C_1-C_3\text{алкіл}$, $C_1-C_3\text{перфлуоралкіл}$, гідроксил, $C_1-C_6\text{алкоксил}$ або оксогрупа;

R^9 та R^{10} , кожний незалежно, $-(C_1-C_2\text{алкіл})$ або можуть разом бути циклізованими з утворенням циклопропілу або циклобутилу;

кожний R^{12} , незалежно, $-H$, R^a-O-R^b , $C_1-C_8\text{алкіл}$, $C_2-C_8\text{алкеніл}$, $C_2-C_8\text{алкініл}$, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}\text{циклоалкіл})$, $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m-(3-15\text{-членний гетероциклі})$, $-(R^d)_m-(C_1-C_6\text{перфлуоралкіл})$, $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b$; та де будь-які з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $C_3-C_{12}\text{циклоалкіл}$, феніл або 3-15-членний гетероциклі, є, крім того, незалежно необов'язково заміщеними 1-3 групами: $-F$, $C_1-C_3\text{алкіл}$, $C_1-C_3\text{перфлуоралкіл}$, гідроксил, $C_1-C_6\text{алкоксил}$ або оксогрупа;

кожний R^a , R^b та R^c , незалежно, є вибраним з групи: H , $C_1-C_8\text{алкіл}$, $C_2-C_8\text{алкеніл}$, $-(R^d)_m-(C_3-C_8\text{циклоалкіл})$, $-(R^d)_m-(C_3-C_8\text{циклоалкеніл})$, $C_2-C_8\text{алкініл}$, $-(R^d)_m$ -феніл або $-(R^d)_m-(3-7\text{-членний гетероциклі})$, та кожний R^a , R^b та R^c , незалежно, є, крім того, необов'язково заміщеними 1-3 групами: $-F$, $C_1-C_3\text{алкіл}$, $C_1-C_3\text{перфлуоралкіл}$, гідроксил, $C_1-C_6\text{алкоксил}$ або оксогрупа;

ми: галогенід, гідроксил, -CN, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆перфлуоралкіл, C₁-C₆алкоксил та C₁-C₆алкіламіно; або, при сполученні з одним і тим же нітрогеном, R^a та R^b можуть разом необов'язково утворювати 3-7-членний гетероциклі, котрий може необов'язково бути, крім того, заміщеним 0-3 групами, вибраними з нижченаведеного: галогенід, гідроксил, -CN, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆перфлуоралкіл, C₁-C₆алкоксил або C₁-C₆алкіламіно; кожний R^d та R^e є, незалежно, -(C₁-C₃алкілен)-, -(C₂-C₅алкенілен)- або -(C₂-C₅алкінілен)-; та кожне m, незалежно, - 0 або 1, або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за п. 14, або її фармацевтично прийнятна сіль, де A - N, а B - C.

16. Сполука за п. 14 або 15, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁹ та R¹⁰, обидва, - метил.

17. Сполука за будь-яким з пп. 14, 15, або 16, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁴ - -(R^d)_m-OR^a, C₁-C₈алкіл, C₂-C₈алкеніл або C₂-C₈алкініл.

18. Сполука за будь-яким з пп. 14, 15, 16 або 17, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁴ - метил.

19. Сполука за будь-яким з пп. 14, 15, 16, 17 або 18, або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹ - -(R^d)_m-OR^a, C₁-C₈алкіл або -(R^d)_m-NR^aR^b.

20. Сполука за будь-яким з пп. 14, 15, 16, 17, 18 або 19, або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний R^d та R^e, незалежно, -(C₁-C₃алкілен)-.

21. Сполука, вибрана з нижченаведеного:

N⁴-(6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін,
 N⁴-(6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуор-N²,N²-диметилпіримідин-2,4-діамін,
 N²-циклопропіл-N⁴-(6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуорпіримідин-2,4-діамін
 N⁴-(6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуор-N²-метилпіримідин-2,4-діамін,
 N⁴-(6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуор-N²-ізопропілпіримідин-2,4-діамін,
 N⁴-(6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етилпіримідин-2,4-діамін,
 N⁴-(6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²,N²-диметилпіримідин-2,4-діамін,
 5-((8S)-6,8-диметил-6,9-діазаспіро[4,5]дек-9-іл)карбоніл)-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N⁴-(5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл)карбоніл)-6,6-диметил-

1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін,
 N⁴-(5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл)карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін,
 N²-етил-5-флуор-N⁴-(5-((2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаминацетат,
 N⁴-(6,6-диметил-5-((2S,5R)-2,4,5,5-триметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін,
 4-((6,6-диметил-5-((2S,5R)-2,4,5,5-триметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)аміно]піримідин-2-карбонітрил,
 N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-((2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 2-((5S)-4-((3-((2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно)-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл)карбоніл)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол,
 5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл)карбоніл)-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(5-флуор-2-пропілпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(5-флуор-2-ізопропілпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-5-((2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 5-((3S,8aS)-3,8a-диметилгексагідропіроло[1,2-a]піразин-2(1H)-іл)карбоніл)-N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-5-((3S,8aS)-3-метилгексагідропіроло[1,2-a]піразин-2(1H)-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл)карбоніл)-N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-(4-метоксипіримідин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-N-(4-метилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-N-[4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-N-(4-метилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(4-етил(2S,5R)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[(2S,5R)-4-(2-метоксіетил)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[(2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-5-[(2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-(2-етокси-5-

флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 2-((5S)-4-[(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл]-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол,
 2-((5S)-4-[(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл]-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол,
 5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,
 2-((5S)-4-[(3-[(5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл]-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 22. Фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій.
 23. Спосіб лікування цукрового діабету та його ускладнень, раку, ішемії, запалення, розладів центральної нервової системи, серцево-судинної хвороби, хвороби Альцгеймера та стиснення при дерматологічній хворобі, вірусних хвороб, запальних розладів або хвороб, у котрих печінка є цільовим органом, при якому застосовують до ссавця ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-21, або її фармацевтично прийнятної солі.
 24. Спосіб лікування цукрового діабету та його ускладнень, при якому застосовують до ссавця ефективну кількість сполуки за будь-яким пп. 1-21, або її фармацевтично прийнятної солі.
 25. Спосіб за п. 24, де ускладнення охоплюють діабетичну ретинопатію, нефропатію та невропатію.

Ця заявка претендує на пріоритет відносно попередньої заявки США № 60/888,749 від 07.09.2007, відносно попередньої заявки США № 60/989,086 від 19.11.2007 та відносно попередньої заявки США № 61/020, від 14.01.2008, вміст яких є уведеним як посилання.

Заявлений винахід стосується нових сполук, фармацевтичних композицій, що містять сполуки, а також застосування сполук у медицині та отримання медикаменту, котрий діє на фермент білкового кіназа С людини, а зокрема, ізоформу бета II (pKcβII).

Білкова кіназа С (PKC) є надродиною активованих ліпідом Ser/Thr-кіназ, задіяних у різні провідні шляхи передачі сигналу. Є 13 PKC-ізоформ, що ідентифіковані та класифіковані згідно з їх регуляцією молекулами клітинної передачі сигналів, як-то діацилгліцерину, фосфоліпідів та кальцію. Ізофери білкової кінази С, альфа, бета (два сплайсових варіанти PKCβI та PKCβII) та гамма, потребують мембранних фосфоліпідів, кальцію та діацилгліцеринпробол-естерів для повної активації. Дельта, епсилон, ета, та тета форми PKC є незалежними від кальцію у їх режимі активації.

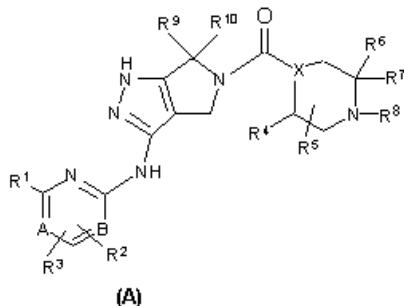
Дзета та лямбда форми РКС є незалежними від кальцію та діацилглицерину та, можна вважати, потребують тільки мембранних фосфоліпідів для їх активації.

Тканино-специфічна експресія та активація РКС-ізоформ свідчать, що індивідуальні РКС-ізоформи можуть бути потенційними терапевтичними цілями. Для діабету активацію РКС-бета продемонстровано у тканинах діабетичних тварин та вона приймає участь у розвитку анормальностей мікросудин, пов'язаному з гіперглікемічним станом. Генетичні поліморфізми ідентифіковані у 5'-фланкуючого вище розташованого регіону гена РКСβ у японців із діабетом типу I. Цю генетичну варіацію РКСβ було асоційовано із значним підвищенням сприйнятливості до розвитку ускладнень діабетичних судин та хвороб макросудин, як-то коронарної хвороби серця.

У великому дослідженні способом випадок-контроль при Joslin Diabetes Center, додаткові поліморфізми були ідентифікованими у регіоні промотеру РКСβ, що мав асоціацію з цукровим діабетом типу I (тривалість <24 роки) та більший ризик для розвитку діабетичної нефропатії. Застосування інгібіторів РКСβ, як-то рибоксистаурин мезилат (LY333531, Lilo), у моделі діабетичної тварини було показаним для попередження або полегшення зміни гемодинаміки та пошкодження судин, асоційованого з діабетичною нефропатією, діабетичною периферійною нефропатією та діабетичною ретинопатією. Шлях, K.J. et al, Diabet.Med. 18: 945-959 (2001); Vinik, A., Expert Opin. Investig.Drugs 14: 1547-1559 (2005). Разом із додатковими даними від фази II та фази III клінічних досліджень рибоксистаурин мезилату для лікування діабету та діабетичних ускладнень мікросудин, є багато свідств, що підтримують розумне пояснення, що РКСβ може функціонувати як молекулярна ціль для діабетичних ускладнень та для розробки селективних інгібіторів РКСβ як потенційних терапевтичних агентів.

Сполуками заявленого винаходу є інгібітори білкової кінзи С бета II, а тому, можна вважати, вони є корисними у лікуванні станів, асоційованих з цукровим діабетом та його ускладнень, раку, ішемії, запалення, розладів центральної нервової системи, серцево-судинної хвороби та дерматологічної хвороби.

Заявлений винахід стосується сполуки або фармацевтично прийнятної солі формули А,



де

X - C-R¹¹ або N, де R¹¹ є H, галоген, OH, C₁-C₃алкіл, CF₃, або CN;

A та B, незалежно, - C або N;

R¹, R² та R³, кожний незалежно, вибрані з групи: H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероциклі), -(R^d)_m-(C₁-C₆ перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b; де R² та R³ можуть разом необов'язково бути циклізованими з утворенням насиченого або ненасиченого 3-7-членного гетероциклілу, конденсованого з 6-членним N-вмісним гетероариллом, до якого вони є приєднаними; та де будь-що з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ циклоалкіл, феніл або 3-15-членний гетероцикліл, можуть бути крім того незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R¹²;

R⁴ та R⁵, кожний незалежно, вибрані з групи: H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероциклі), -(R^d)_m-(C₁-C₆ перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b; де будь-що з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ циклоалкіл, арил або 3-15-членний гетероцикліл є крім того незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R¹²;

R⁶ та R⁷, кожний незалежно, - H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероциклі), -(R^d)_m-(C₁-C₆ перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)_m-OR^b; де R⁶ та R⁷ можуть разом необов'язково бути циклізованими з утворенням C₃-C₇ циклоалкіл та де будь-що з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ циклоалкіл, арил або 3-15-членний гетероцикліл є крім того незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R¹²;

R⁸ - H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероциклі), -(R^d)_m-(C₁-C₆ перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-

$C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-O-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-O-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; та де будь-що з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3-C_{12} циклоалкіл, феніл або 3-15-членний гетероцикліс є крім того незалежно необов'язково заміщеними 1-3 групами: -F, C_1-C_3 алкіл, C_1-C_3 перфлуоралкіл, гідроксил, C_1-C_6 алкоксил, або оксогрупа;

R^9 та R^{10} , кожний незалежно, - C_1-C_2 алкіл, або можуть разом бути циклізованими з утворенням циклопропілу або циклобутилу;

кожний R^{12} , незалежно, - H, R^a-O-R^b , C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ циклоалкіл), $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m$ -(3-15-членний гетероцикліс), $-(R^d)_m$ -(C_1-C_6 перфлуоралкіл), $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; та де будь-що з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3-C_{12} циклоалкіл, феніл або 3-15-членний гетероцикліс, є крім того незалежно необов'язково заміщеними 1-3 групами: -F, C_1-C_3 алкіл, C_1-C_3 перфлуоралкіл, гідроксил, C_1-C_6 алкоксил або оксогрупа;

кожний R^a , R^b та R^c , незалежно, є вибраним з групи: H, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, $-(R^d)_m-(C_3-C_8$ циклоалкіл), $-(R^d)_m-(C_3-C_8$ циклоалкеніл), C_2-C_8 алкініл, $-(R^d)_m$ -феніл, або $-(R^d)_m$ -(3-7-членний гетероцикліс), а кожний R^a , R^b та R^c , незалежно, є крім того необов'язково заміщеними 1-3 групами: галогенід, гідроксил, -CN, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 перфлуоралкіл, C_1-C_6 алкоксил та C_1-C_6 алкіламіно; або, при сполученні з одним і тим же нітрогеном, R^a та R^b можуть разом необов'язково утворювати 3-7-членний гетероцикліс, котрий може необов'язково бути крім того заміщеним 0-3 групами, вибраними з нижченаведеного: галогенід, гідроксил, -CN, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 перфлуоралкіл, C_1-C_6 алкоксил або C_1-C_6 алкіламіно;

кожний R^d та R^e є незалежно- $(C_1-C_3$ алкілен)-, $-(C_2-C_5$ алкенілен)-, або $-(C_2-C_5$ алкінілен)-;

та кожне m, незалежно, - 0 або 1;

за умови, що коли $x = N$, тоді R^6 та R^7 не є обидва H, та що коли $x = C-R^{11}$, тоді R^6 та R^7 , обидва, - H.

В одному втіленні винаходу R^9 та R^{10} , обидва, - метил.

У ще одному втіленні винаходу $x = N$ та R^6 та R^7 , кожний незалежно, - H або C_1-C_6 алкіл, але не є обидва H.

В одному втіленні винаходу, A - N та B - C. В

альтернативному втіленні A - C та B - N.

У ще одному втіленні винаходу, R^6 та R^7 , обидва, - метил. В альтернативному втіленні $R^6 - H$ та $R^7 -$ метил.

В одному втіленні винаходу, $R^4 - R^a-O-R^b$, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ циклоалкіл), $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m$ -(3-15-членний гетероцикліс), $-(R^d)_m$ -(C_1-C_6 перфлуоралкіл), $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; де вказані R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3-C_{12} циклоалкіл, арил, 3-15-членний гетероцикліс, є крім того незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R^{12} .

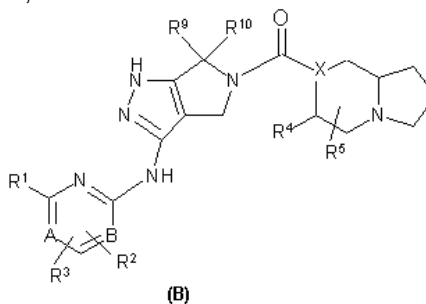
У наступному втіленні винаходу, $R^4 -$ метил.

У ще одному втіленні винаходу, $R^1 - R^a-O-R^b$, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ циклоалкіл), $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m$ -(3-15-членний гетероцикліс), $-(R^d)_m$ -(C_1-C_6 перфлуоралкіл), $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ або $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; де вказані R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , C_3-C_{12} циклоалкіл, арил, вказаний 3-15-членний гетероцикліс, є крім того незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R^{12} .

У наступному втіленні винаходу, $R^1 - (R^d)_m-OR^a$, C_1-C_8 алкіл, або $-(R^d)_m-NR^aR^b$. У ще одному втіленні винаходу, $R^8 - R^a-O-R^b$, C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$ циклоалкіл), $-(R^d)_m$ -феніл, $-(R^d)_m$ -(3-15-членний гетероцикліс), $-(R^d)_m$ -(C_1-C_6 перфлуоралкіл), $-(R^d)_m$ -галогенід, $-(R^d)_m-CN$, $-(R^d)_m-OR^a$, або $-(R^d)_m-NR^aR^b$.

У ще одному втіленні винаходу, кожний R^d та R^e , незалежно, - $-(C_1-C_3$ алкілен).

Заявлений винахід крім того стосується сполуки або фармацевтично прийнятної солі формули В,



де

X - $C-R^{11}$ або N, де R^{11} - H, галоген, OH, C_1-

C₃алкіл, CF₃, або CN;

А та В, незалежно, - С або N;

R¹ - R^a-O-R^b, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероциклі), -(R^d)_m-(C₁-C₆ перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; та де будь-що з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ циклоалкіл, феніл або 3-15-членний гетероциклі, можуть бути крім того незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R¹².

R² та R³, кожний незалежно, вибрані з групи: H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероциклі), -(R^d)_m-(C₁-C₆ перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; де R² та R³ можуть разом необов'язково бути циклізованими з утворенням насиченого або ненасиченого 3-7-членного гетероциклі, конденсованого з 6-членним N-вмісним гетероариллом, до котрого вони є приєднаними; та де будь-що з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ циклоалкіл, феніл або 3-15-членний гетероциклі, можуть бути крім того незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R¹².

R⁴ та R⁵, кожний незалежно, вибрані з групи: H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероциклі), -(R^d)_m-(C₁-C₆ перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; де будь-що з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ циклоалкіл, арил або 3-15-членний гетероциклі є крім того незалежно необов'язково заміщеними 0-3 групами R¹².

R⁸ - H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероциклі), -(R^d)_m-(C₁-C₆ перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-

C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; та де будь-що з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ циклоалкіл, феніл або 3-15-членний гетероциклі є крім того незалежно необов'язково заміщеними 1-3 групами: -F, C₁-C₃ алкіл, C₁-C₃ перфлуоралкіл, гідроксил, C₁-C₆алкоксил, або оксогрупа;

R⁹ та R¹⁰, кожний незалежно, - C₁-C₂ алкіл, або можуть разом бути циклізованими з утворенням циклопропілу або циклобутилу;

кожний R¹², незалежно, - H, R^a-O-R^b, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, C₂-C₈ алкініл, -(R^d)_m-(C₃-C₁₂ циклоалкіл), -(R^d)_m-феніл, -(R^d)_m-(3-15-членний гетероциклі), -(R^d)_m-(C₁-C₆ перфлуоралкіл), -(R^d)_m-галогенід, -(R^d)_m-CN, -(R^d)_m-C(O)R^a, -(R^d)_m-C(O)OR^a, -(R^d)_m-C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-OR^a, -(R^d)_m-OC(O)R^a, -(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-O-S(O)R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂R^a, -(R^d)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-NO₂, -(R^d)_m-NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(R^d)_m-SR^a, -(R^d)_m-S(O)R^a, -(R^d)_m-S(O)₂R^a, -(R^d)_m-S(O)NR^aR^b, -(R^d)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b або -(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b; та де будь-що з вказаної групи: алкіл, алкеніл, алкініл, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C₃-C₁₂ циклоалкіл, феніл або 3-15-членний гетероциклі, є крім того незалежно необов'язково заміщеними 1-3 групами: -F, C₁-C₃ алкіл, C₁-C₃ перфлуоралкіл, гідроксил, C₁-C₆алкоксил або оксогрупа;

кожний R^a, R^b та R^c, незалежно, є вибраним з групи: H, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл, -(R^d)_m-(C₃-C₈ циклоалкіл), -(R^d)_m-(C₃-C₈ циклоалкеніл), C₂-C₈ алкініл, -(R^d)_m-феніл, або -(R^d)_m-(3-7-членний гетероциклі), та кожний R^a, R^b та R^c, незалежно, є крім того необов'язково заміщеними 1-3 групами: галогенід, гідроксил, -CN, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ перфлуоралкіл, C₁-C₆ алкоксил, та C₁-C₆ алкіламіно; або, при сполученні з одним і тим же нітрогеном, R^a та R^b можуть разом необов'язково утворювати 3-7-членний гетероциклі, котрий може необов'язково бути крім того заміщеним 0-3 групами, вибраними з нижченаведеного: галогенід, гідроксил, -CN, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ перфлуоралкіл, C₁-C₆ алкоксил або C₁-C₆ алкіламіно;

кожний R^d та R^e є незалежно-(C₁-C₃ алкілен)-, -(C₂-C₅ алкенілен)-, або -(C₂-C₅ алкінілен)-;

та кожне m, незалежно, - 0 або 1.

В одному втіленні винаходу формули (B), A - N та B - C.

У наступному втіленні формули (B), де R⁹ та R¹⁰, обидва, - метил.

У ще одному втіленні формули (B), R⁴ - -(R^d)_m-OR^a, C₁-C₈ алкіл, C₂-C₈ алкеніл або C₂-C₈ алкініл. У наступному втіленні R⁴ - метил.

У ще одному втіленні формули (B), R¹ є -(R^d)_m-OR^a, C₁-C₈ алкіл, або -(R^d)_m-NR^aR^b.

У ще одному втіленні формули (В), кожний R^d та R^e, незалежно, - (C₁-C₃ алкілен)-.

Заявлений винахід стосується сполук або фармацевтично прийнятних солей, вибраних з нижченаведеного: груп

N⁴-(6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін,

N⁴-(6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуор-N²,N²-диметилпіримідин-2,4-діамін,

N²-циклопропіл-N⁴-(6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуорпіримідин-2,4-діамін

N⁴-(6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуор-N²-метилпіримідин-2,4-діамін,

N⁴-(6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуор-N²-ізопропілпіримідин-2,4-діамін,

N⁴-(6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етилпіримідин-2,4-діамін,

N⁴-(6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²,N²-диметилпіримідин-2,4-діамін,

5-[(8S)-6,8-диметил-6,9-діазаспіро[4,5]дек-9-іл]карбоніл)-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N⁴-(5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін,

N⁴-(5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін,

N²-етил-5-флуор-N⁴-(5-[(2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін ацетат сіль,

N⁴-(6,6-диметил-5-[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін,

4-[(6,6-диметил-5-[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)аміно]піримідин-2-карбонітрил,

N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[(2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-

тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

2-((5S)-4-[(3-[(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол,

(PF4613553, 110671-0479) 5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл)-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(5-флуор-2-пропілпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(5-флуор-2-ізопропілпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-5-[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

5-[(3S,8aS)-3,8a-диметилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]карбоніл)-N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-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-амін,

N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл)-N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл)-N-(4-метоксипіримідин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-N-(4-метилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-N-[4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-N-(4-метилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[4-етил(2S,5R)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[{(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[[{(2S,5R)-4-(2-метоксіетил)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[[{(2S,5R)-4-(3-метоксіпропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-5-[[{(2S,5R)-4-(3-метоксіпропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-[[{(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-[[{(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

5-[[{(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

5-[[{(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

2-((5S)-4-[[3-[(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-іл]карбоніл]-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол,

2-((5S)-4-[[3-[(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-іл]карбоніл]-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол,

5-[[4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл]карбоніл]-N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

5-[[{(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін,

2-((5S)-4-[[3-[[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-іл]карбоніл]-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол.

Заявлений винахід крім того стосується фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носі.

Заявлений винахід крім того стосується способу лікування цукрового діабету та його усклад-

нень, раку, ішемії, запалення, розладів центральної нервової системи, серцево-судинної хвороби, хвороби Альцгеймера та стиснення при дерматологічній хворобі, вірусних хвороб, запальних розладів, або хвороб, у котрих печінка є цільовим органом, спосіб полягає у застосуванні до ссавця ефективної кількості сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, або її фармацевтично прийнятної солі.

Заявлений винахід крім того стосується способу лікування цукрового діабету та його ускладнень, спосіб полягає у застосуванні до ссавця ефективної кількості сполуки за будь-яким з попередніх пунктів. У наступному втіленні цього винаходу, ускладнення охоплюють діабетичну ретинопатію (у тому числі плямистий набряк), нефропатію та невропатію.

Визначення

Як застосовано тут, термін "містить" застосовують у його необмежувальному значенні. Як застосовано тут, терміни "C₁-C₈" або "C₂-C₈" стосуються груп, що мають 1 - 8 або 2 - 8 атомів карбону, відповідно.

Термін "алкіл", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується насиченого моновалентного вуглеводневого радикалу, що мають нерозгалужені або розгалужені групи. Типові алкіли мають атоми карбону у межах 1 - 8 атомів карбону, 1 - 6 атомів карбону або 1 - 4 атоми карбону.

Термін "алкеніл", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується алкілів, що мають принаймні один подвійний зв'язок карбон-карбон, де алкіл визначено вище, у тому числі E та Z ізомери вказаного алкенілу.

Термін "алкініл", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується алкілів, що мають принаймні один потрійний зв'язок карбон-карбон, де алкіл визначено вище.

Термін "алкоксил", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується О-алкілів, де алкіл визначено вище.

Термін "гідроксил", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується -ОН.

Термін "аміно", як застосовано тут, якщо не визначено інше, охоплює -NH₂ радикал, та будь-яку заміщення атома N.

Термін "галоген", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає хлор, флуор, бром або йод.

Термін "трифлуорметил", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає -CF₃.

Термін "перфлуоралкіл", як застосовано тут, означає алкіл, у котрому усі гідрогени, приєднані до карбонів, заміщені флуором, як-то CF₃, CF₂-CF₃, C(CF₂)(CF₂) і т.д.

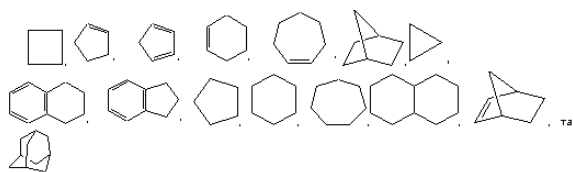
Термін "трифлуорметокси", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає -OCF₃.

Термін "ціано", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає -CN.

Термін "CH₂Cl₂", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає дихлорметан.

Термін "C₃-C₁₂ циклоалкіл" або "C₅-C₈ циклоалкіл", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується неароматичного, насиченого або частково насиченого, моноциклічного або конденсова-

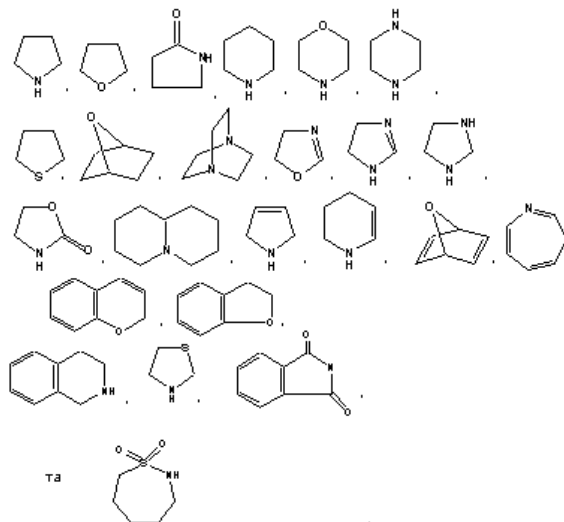
ного, спіро або неконденсованого біциклічного або трициклічного вуглеводню, визначеного тут, що містить загалом від 3 до 12 атомів карбону, або 5-8 кільцевих атомів карбону, відповідно. Типові циклоалкіли мають кільця з 3-10 атомами карбону, як-то циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, та адамантил. Ілюстративні приклади циклоалкілу є похідними від, але без обмеження, від нижченаведеного:



Термін "арил", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується органічного радикалу, похідного від ароматичного вуглеводню видаленням одного гідрогену, як-то феніл або нафтил.

Термін "(3-15)-членний гетероциклі", "(3-7)-членний гетероциклі", "(6-10)-членний гетероциклі", або "(4 - 10)-членний гетероциклі", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується ароматичних та неароматичних гетероциклічних груп, що містять один - чотири гетеро атоми, вибрані з нижченаведеного: O, S та N, де кожна гетероциклічна група має 3-15, 3-7, 6-10 або 4 - 10 атомів, відповідно, у її кільцевій системі, та за умови, що кільце вказаної групи не містить двох сусідніх атомів O або S. Неароматичні гетероциклічні групи охоплюють групи, що мають тільки 3 атоми у їх кільцевій системі, але ароматичні гетероциклічні групи повинні мати принаймні 5 атомів у їх кільцевій системі. Гетероциклічні групи охоплюють бензоконденсовані кільцеві системи. Прикладом 3-членної гетероциклічної групи є азиридин, прикладом 4-членної гетероциклічної групи є азетидиніл (похідний від азетидину). Прикладом 5-членної гетероциклічної групи є тiazоліл, прикладом 7-членного кільця є азепініл, та прикладом 10-членної гетероциклічної групи є хінолініл. Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіспаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 3-азабіцикло[4,1,0]гептаніл, 3Н-індоліл та хінолізініл. Гетероцикли охоплюють моноциклічні та поліциклічні ароматичні кільцеві структури з "(5-12)-членними гетероарилами", що є гетероциклами, що мають 5 - 12 атомів у їх кільцевій системі. Прикладами "(5-12)-членних гетероарилів" є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохі-

нолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, та фуропіридиніл. Вищезазначені групи як похідні від вищенаведених груп можуть бути С-приєднаними або N-приєднаними, де таке можливе. Наприклад, групою, похідною від піролу може бути пірол-1-іл (N-приєднаний) або пірол-3-іл (С-приєднаний). Крім того, групою, похідною від імідазолу може бути імідазол-1-іл (N-приєднаний) або імідазол-3-іл (С-приєднаний). Вищенаведені гетероциклічні групи можуть бути необов'язково заміщеними на будь-як кільцевому атому карбону, сульфурі або нітрогену одною - двома оксогрупами, на кільце. Прикладом гетероциклічної групи, де 2 кільцеві атоми карбону є заміщеними оксогрупами є 1,1-діоксо-тіоморфолініл. Інші ілюстративні приклади 4 - 10-членних гетероциклів є похідними, але без обмеження, від нижченаведеного:



Термін "(12-15)-членний гетероциклі", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується ароматичних та неароматичних гетероциклічних груп, що є частково конденсованими або спіроциклічними та містять принаймні один N та необов'язково додатково 1 - 5 гетероатомів, вибраних з нижченаведеного: O, S та N, де гетероциклічна група має від 12 - 15 атомів, відповідно, в її системі, та за умови, що будь-як кільце вказаної групи не містить двох сусідніх атомів O або S. Гетероциклічні групи охоплюють трициклічні конденсовані кільцеві та спіроциклічні системи. Прикладом 13-членних трициклічних гетероциклічних груп є 3,4-дигідропіразино[1,2-а]бензімідазол та прикладом 15-членних спіроциклічних гетероциклічних груп є 3,4-дигідро-1'Н-спірохромен.

Якщо не визначено інше, термін "оксо" стосується =O.

"Сольват" означає фармацевтично прийнятну сольватовану форму конкретної сполуки, що зберігає біологічну ефективність такої сполуки. Приклади сольватів охоплюють сполуки винаходу у ком-



бінації з водою, ізопропанолом, етанолом, метанолом, ДМСО (диметилсульфоксидом), етилацетатом, оцтовою кислотою або етаноламіном.


Вираз "фармацевтично прийнятна сіль", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується солей кислотних або основних груп, котрі можуть бути у сполуках формули (A) або формули (B). Сполуки формули (A) або формули (B), що є основними, є здатними утворювати дуже багато солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Кислоти, що можна застосовувати для отримання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей таких основних сполук формули (A) або формули (B), утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто, солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, як-то ацетат, бензенсульфонат, бензоат, гідрогенкарбонат, гідрогенсульфат, бітартрат, борат, бромід, кальцію едетат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрогенхлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, етилсукцинат, фумарат, глюкентат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилпрезорцинат, гідрабамін, гідрогенбромід, гідрогенхлорид, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напзилат, нітрат, олеат, оксалат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, себацетат, сукцинат, танат, тартрат, теоклат, тозилат, триетіодод та валерат.

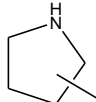
Термін "лікування", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає реверсування, полегшення, інгібування прогресу або попередження розладу або стану, до котрого такий термін застосовують, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", як застосовано тут, якщо не визначено інше, стосується дії лікування.

Вираз "терапевтично ефективна кількість", як застосовано тут, стосується кількості ліків або фармацевтичного агента, що викликати біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, що визначає дослідник, ветеринар або лікар.

Термін "заміщений" означає, що конкретна група несе на собі один або більше замісників. Термін "незаміщений" означає, що конкретна група не несе на собі замісники. Термін "необов'язково замінений" означає, що конкретна група є незаміненою або заміненою одним або більше замісниками.

У деяких структурних формулах тут атоми карбону та зв'язані з ними атоми гідрогену не є відображеними, наприклад,  - метил,  -

етил,  циклопентил, тощо. Більш того, зображення будь-якої циклічної групи (арил, гетероциклі або циклоалкіл) зі зв'язком, що не є безпосередньо приєднаним до кільцевого атому,

наприклад,  показує, що точка приєднан-

ня може бути на будь-якому доступному кільцевому атомі циклічної групи.

Деякі сполуки формули (A) або формули (B) можуть мати асиметричні центри та тому існувати у відмінних енантімерних формах. Усі оптичні ізомери та стереоізомери сполук формули (A) або формули (B), та їх суміші є у рамках винаходу. Відносно сполуки формули (A) або формули (B), винахід стосується застосування рацемату, одної або більше енантімерних форм, одної або більше діастереомерних форм або їх сумішей. Сполуки формули (A) або формули (B) можуть також існувати як таутомери. Цей винахід стосується застосування усіх таких таутомерів та їх сумішей.

Деякі функціональні групи у сполуках заявленого винаходу можуть бути заміщеними боїзостеричними групами - групами, котрі мають подібні просторові або електронні властивості, але виявляють відмінні або посилені фізико-хімічні або інші властивості. Придатні приклади є добре відомими спеціалістам та охоплюють, але без обмеження, групи, описані Patini et al., Chem. Rev., 1996, 96, 3147-3176 та посиланнях, цитованих там.

Винахід також стосується мічених ізотопами сполук, котрі є ідентичними формулам (A) або (B), але один або більше атомів є заміщеними атомом, що мають атомну масу або масове число відмінні від атомної маси або масового числа, звичайних у природі. Приклади ізотопів, що можна вводити у сполуки винаходу, охоплюють ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, оксигену, фосфору, флуору та хлору, як-то ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , та ^{36}Cl , відповідно. Сполуки заявленого винаходу та фармацевтично прийнятні солі або сольвати вказаних сполук, котрі містять вищезгадані ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, є у рамках цього винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки заявленого винаходу, наприклад, у котрих є уведеними радіоактивні ізотопи, як-то ^3H та ^{14}C , є корисними в аналізах ліків та/або поширення субстратів у тканинах. Тритійовані ізотопи, тобто, ^3H , та ізотопи з карбоном-14, тобто, ^{14}C , є особливо кращими стосовно легкості їх отримання та визначення. Крім того, заміщення важкими ізотопами, як-то дейтерій, тобто, ^2H , може давати деякі терапевтичні переваги від більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищеного *in vivo* періоду напівперетворення або зменшених вимог до дозування та, звідси, можуть бути кращими у деяких випадках. Мічені ізотопами сполуки формули (A) або формули (B) цього винаходу можна загалом отримати способами, розкритими у схемах та/або у прикладах нижче, заміщенням легко доступним міченим ізотопами реагентом неміченого ізотопа мі реагенту.

Термін "ммоль", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає мілімоль. Термін "еквів", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає еквівалент. Термін "мл", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає мілілітр. Термін "U", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає одиниці. Термін "мм" як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає міліметр. Термін "кг", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає кілограм. Термін "хвил", як застосовано

тут, якщо не визначено інше, означає хвилин. Термін "мкл", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає мікролітр. Термін "мкМ", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає мікромолярний. Термін "мкм", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає мікрометр. Термін "М", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає молярний. Термін "Н", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає нормальний. Термін "нм", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає нанометр. Термін "нМ", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає наномольний. Термін "аом", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає атомну одиницю маси. Термін "m/z", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає масу/заряд. Термін "мл/хвил", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає мілілітр/хвилину. Термін "УФ", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає ультрафіолет. Термін "XIAT-MC", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає мас-спектроскопія з хімічною іонізацією при атмосферному тиску. Термін "ВЕРХ", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає рідинну хроматографію високого тиску. Хроматографію проводили при температурі приблизно 20 °C, якщо не визначено інше. Термін "РХ", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає рідинну хроматографію. Термін "РХ-MC", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає рідинну хроматографію-мас-спектроскопію. Термін "ТШХ", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає тонко-шарову хроматографію. Термін "НРХ", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає надкритичну рідинну хроматографію. Термін "насих" як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає насичений. Термін "водн" як застосовано тут, означає водний. Термін "ELSD" як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає визначення розсіювання світла у парі. Термін "МС", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає мас-спектроскопію. Термін "МС-ВР (ІЕР)", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає мас-спектрометрію високого розділення (іонізація електророзпиленням). Термін "Анал.", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає

аналітичний. Термін "Розрах", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає розраховано. Термін "Н/Т", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає не тестований. Термін "Mth.", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає спосіб. Термін "Celite[®]", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає броунмілерит, комерційно доступний від World Minerals, розташованого у Los Angeles, California USA.

Терміни, як-то $-(CR^3R^4)_t$ або $-(CR^{10}R^{11})_v$, наприклад, застосовують, R^3 , R^4 , R^{10} та R^{11} можуть варіювати з кожним повторенням t або v вище 1. Наприклад, де t чи $v = 2$ терміни $-(CR^3R^4)_v$ чи $-(CR^{10}R^{11})_t$, що можуть бути $-CH_2CH_2-$, або $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, або будь-яким числом подібних груп, є у рамках визначень R^3 , R^4 , R^{10} та R^{11} .

Термін " K_i ", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає значення константи інгібування ферменту. Термін " K_i вид", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає K_i видимий. Термін " IK_{50} ", як застосовано тут, якщо не визначено інше, означає концентрації, потрібні для принаймні 50% інгібування ферменту.

Інші аспекти, переваги, та особливості винаходу ясні з детального нижченаведеного опису.

Нижченаведені Схеми реакцій ілюструють отримання сполук заявленого винаходу. Якщо не визначено інше, R^1 - R^{12} та R^a - R^e у схемах реакцій та є визначеними вище.

Сполуки формул I-III можна робити шляхами синтезу у схемі 1 та схемі 2. У схемі 1 та схемі 2 "BOC", "Boc" або "boc" означає N-трет-бутоксикарбоніл, ДХМ означає CH_2Cl_2 , ДІПЕА (також, відомий як основа Хуніга) означає діізопропілетиламін, ДМА означає диметиламін, "ДМФ" означає диметилформамід, "ДМСО" означає диметилсульфоксид, Et означає $-CH_2CH_3$, "MTBE" означає метил-т-бутил етер, NMP означає 1-метил-2-піролідінон, ТЕА означає триетиламін, ТФОК означає трифлуороцтову кислоту, ТГФ означає тетрагідрофуран. Тоді як схеми 1 та 2 та опис стосуються сполуки I, схеми 1 та 2 та опис застосовні і до сполук II та III.

Схема 1

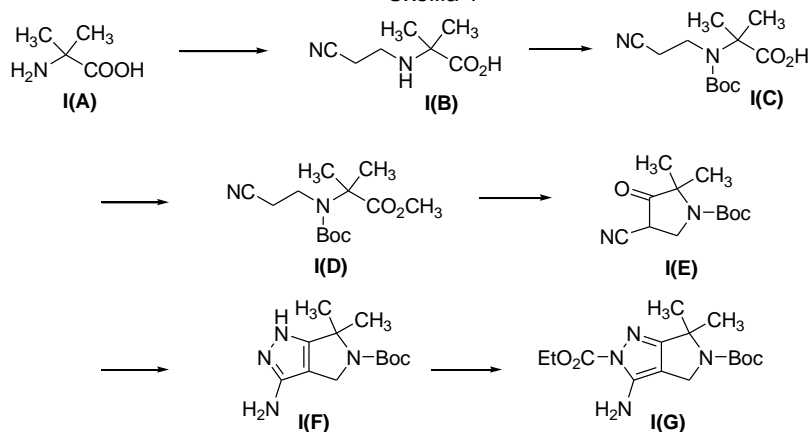


Схема 1 ілюструє синтез інтермедиату I(A) для створення сполуки формули I. Аміногрупу заміщеної амінокислоти I(A) алкілюють, отримуючи сполуку I(B). Це можна звичайно проводити обробкою сполуки I(A) агентом алкілювання у присутності основи. Група з електрофільним подвійним зв'язком є звичайно застосованим реагентом алкілювання. Звичайні умови реакції алкілювання I(A) реагентом з активованим електрофільним подвійним зв'язком є обробка I(A) реагентом з активованим подвійним зв'язком у присутності сильної основи. Наступна водна обробка дає сполуку I(B). Аміногрупу сполуки I(B), тоді захищають за допомогою групи Boc, отримуючи сполуку I(C). Це можна звичайно проводити обробкою сполуки I(B) агентом Boc у присутності основи. Звичайними умовами є обробка сполуки I(B) $(\text{Boc})_2\text{O}$ у присутності Me_4NOH у MeCN як розчиннику. Карбоксильну групу сполуки I(C), тоді перетворюють у метил-естер сполуки I(D). Звичайними умовами перетворення карбоксильної групи у метил-естер є оброб-

ка I(C) метилйодидом у ДМФ у присутності основи. Сполуку I(D), тоді піддають внутрішньомолекулярній альдольній конденсації, отримуючи сполуку I(E). Це можна звичайно проводити обробкою сполуки I(D) сильною основою в апротонному розчиннику. Звичайними умовами є обробка сполуки I(D) $t\text{-BuOK}$ у толуєні. Наступна водна обробка дає сполуку I(E). Сполук I(E), тоді піддають циклізації 2+3 з гідразином груп для утворення сполук I(F). Звичайними умовами циклізації є нагрівання під зворотним холодильником сполуки I(E) з гідрaziном та оцтовою кислотою у EtOH . Вільну основу нітрогену піразолу сполуки I(F), тоді ацилюють, отримуючи сполуку I(G). Звичайними умовами ацилювання є обробка сполуки I(F) хлоретилкарбонатом у ТГФ.

Більш детальні умови синтезу сполуки I(G) схеми 1 можна знайти у заявках на патент США 2003/0171357 та WO 02/12242, розкриття котрих є уведеними тут як посилання.

Схема 2

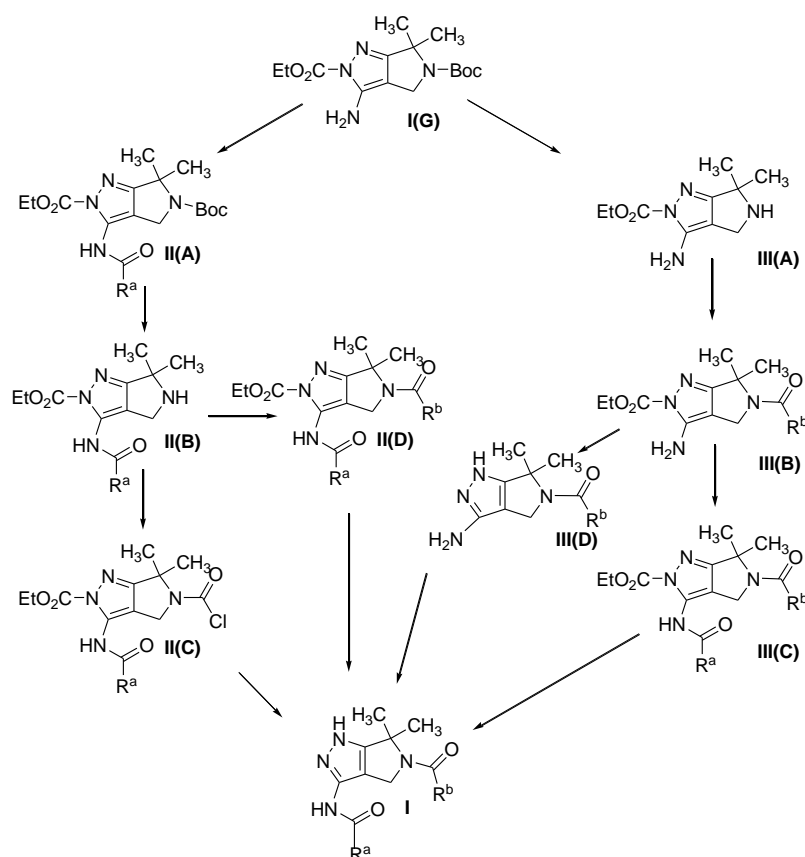


Схема 2 ілюструє два шляхи, котрими сполуки формули I можна робити з інтермедиату I(G). У першому шляху схеми 2, сполуку I(G) піддають нуклеофільній реакції з електрофільною групою R^a . Цією нуклеофільною реакцією може бути ацилювання, алкілювання, сульфонілювання, відновне амінування або одна з багатьох інших реакцій аміно-функціональної групи. Звичайними умовами ацилювання є обробка сполуки I(G) ацилувальним

агентом, як-то $\text{R}^a\text{-COCl}$, у присутності основи, як-то 2 еквіваленти ДІПЕА, у розчиннику, як-то дихлорметан. Реакційну суміш перемішують при між 0°C та кімнатною температурою протягом 12 годин. Наступна водна обробка дає сполуку II(A). Групу Boc на нітрогені піролу сполуки II(A), тоді видаляють, отримуючи сполуку II(B). Це можна звичайно проводити обробкою II(A) сильною кислотою. Звичайними умовами реакції є обробка сполуки II(A) 4

Н НСІ у діоксані та ДХМ. Наступна водна обробка дає сполуку II(B). NH Піролу сполуки II(B), тоді перетворюють у хлорформіат II(C). Це можна звичайно проводити, застосовуючи фосген, трифосген, або деякий еквівалент. Звичайними умовами реакції є обробка II(B) 2 еквівалентами трифосгену у ДХМ при 0°C протягом 4 годин. Наступна помірно основна обробка насиченим NaHCO_3 та очистка дає сполуку II(C). Сполуку II(C), тоді обробляють нуклеофільною групою R^a . Нуклеофілом може бути спирт, амін або будь-яка інша функціональна група, що може реагувати з електрофілом II(C). Звичайна реакція полягає у обробці II(C) нуклеофілом, як-то 1,5 еквівалентами спирту у присутності 2 еквівалентів основи, як-то K_2CO_3 , у розчиннику, як-то ДМЕ. Реакційну суміш гріють до 80°C протягом 8 годин та розчинник видаляють. Альтернативно, II(C) можна обробляти 1,5 еквівалентами аміну у присутності 1 еквіваленту основи, як-то ДІПЕА, у розчиннику, як-то ТГФ. Наступна обробка у протонному розчиннику, як-то метанол у присутності основи, як-то ТЕА, а потім очистка дають сполуку формули I.

Альтернативно, сполуку II(B) можна, тоді піддавати нуклеофільній реакції з електрофілом (COR^b), отримуючи сполуку II(D). Нуклеофільною реакцією для цього перетворення може бути алкілювання, ацилювання, сульфонування, відновне амінування. Реакцію ацилювання II(B), отримуючи II(D), проводять обробкою сполуки II(B) ацилювальним реагентом у присутності основи. Звичайними умовами реакції є змішування сполуки II(B) з надлишком основи, як-то ДІПЕА у ДХМ та додавання утвореного розчину до ізоціанату при 0°C. Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин та наступна водна обробка дає сполуку II(D). Етил-естерну захисну групу на нітрогені піролу сполуки II(D) видаляють, отримуючи сполуку формули I. Це можна звичайно проводити обробкою сполуки II(D) основою. Звичайними умовами реакції є нагрівання під зворотним холодильником сполуки II(D) у діоксані та ДХМ у присутності 2-3 еквівалентів LiOH . Наступна водна обробка дає сполуку формули I.

У другому шляху схеми 2, групу Вос на нітрогені піролу видаляють, отримуючи сполуку III(A). Реакцію можна звичайно проводити обробкою сполуки I(G) сильною кислотою. Звичайними умовами реакції є обробка сполуки I(G) 4 Н НСІ у діоксані та ДХМ. Наступна водна обробка дає сполуку III(A). Сполук III(A) можна, тоді піддавати нуклеофільній реакції з електрофілом (COR^b), отримуючи сполуку III(B). Оскільки група $-\text{NH}_2$, приєднана до піразолу у сполуці III(A), є менш реактивною, ніж нітроген піролу з III(A), перетворення III(A) до III(B) можна проводити без захисної групи $-\text{NH}_2$ піразолу сполуки III(A). Нуклеофільною реакцією для цього перетворення може бути алкілювання, ацилювання, сульфонування, відновне амінування. Відносно помірні умови реакції стосуються досягнення селективності реакції. Реакцію ацилювання III(A), отримуючи III(B), проводять обробкою сполуки III(A) ацилювальним реагентом у присутності основи. Звичайними умовами реакції є змішування сполуки III(A) з надлишком основи, як-то ДІПЕА у

ДХМ та додавання утвореного розчину до ізоціанату при 0°C. Реакційну суміш тримають при 0°C протягом приблизно 2 годин та наступна водна обробка дає сполуку III(B). Сполуку III(B), тоді піддають нуклеофільній реакції з електрофільною групою R^a . Цією нуклеофільною реакцією може бути ацилювання, алкілювання, сульфонування, відновне амінування або одна з багатьох інших реакцій аміно-функціональних груп. Звичайними умовами ацилювання є обробка сполуки III(B) ацилювальним агентом, як-то $\text{R}^a\text{-NCO}$ у присутності основи, як-то 2 еквіваленти ДІПЕА у розчиннику, як-то дихлорметан, протягом 2 годин. Альтернативно, III(B) можна обробляти ацилювальним агентом, як-то $\text{R}^a\text{-COOR}$, де R - активувальна група, як-то п-нітрофеніл, у присутності основи, як-то 2 еквіваленти ДІПЕА, у розчиннику, як-то 1,2-дихлоретан. Наступна водна обробка дає сполуку III(C). Етил-естерну захисну групу на нітрогені піролу сполуки III(C) видаляють звичайно основою, отримуючи вільну основу сполуки I. Звичайними умовами реакції є змішування сполуки III(C) з ТЕА у протонному розчиннику, як-то метанол, а потім очистка, отримуючи сполуку формули I.

Альтернативно, етил-естерну захисну групу на нітрогені піролу сполуки III(B) видаляють, отримуючи вільну основу сполуки III(D). Це можна звичайно проводити обробкою сполуки III(B) основою. Звичайними умовами реакції є нагрівання під зворотним холодильником сполуки III(B) у діоксані та ДХМ у присутності 2-3 еквівалентів LiOH . Наступна водна обробка дає сполуку III(D). Сполуку III(D), тоді піддають нуклеофільній реакції з електрофільною групою R^a . Цією нуклеофільною реакцією може бути ацилювання, алкілювання, сульфонування, відновне амінування або одна з багатьох інших реакцій аміно-функціональної групи. Звичайними умовами ацилювання є обробка сполуки III(D) ацилювальним агентом, як-то $\text{R}^a\text{-COCl}$, у присутності основи, як-то 2 еквіваленти ДІПЕА у розчиннику, як-то дихлорметан. Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин та наступна водна обробка та очистка дає сполуку формули I.

Будь-яку з вищенаведених сполук формул (A) та (B), які визначені вище, можна перетворити у аналогічну сполуку стандартними способами. Усі вихідні матеріали, реагенти та розчинники є комерційно доступними та відомі спеціалістам, якщо не визначено інше. Ці способи є відомими спеціалістам та охоплюють (a) видалення захисної групи способами з T. W. Greene та P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley та Sons, New York, 1991; (b) заміщення відщеплюваної групи (галогенід, мезилат, тозилат, тощо) первинним або вторинним аміном, тіолом або спиртом для утворення вторинного або третинного аміну, тіоетеру або етеру, відповідно; (c) обробка первинного та вторинного амінів ізоціанатом, хлорангідридом (або іншим активованим похідним карбонової кислоти), алкіл/арилхлорформіатом або сульфонілхлоридом для отримання відповідної сечовини, аміду, карбамату або сульфонаміду; (d) відновне амінування первинного та вторинного амінів, застосовуючи альдегід.

Сполуки заявленого винаходу можуть мати асиметричні атоми карбону. Діастереомерні суміші можна розділяти на їх індивідуальні діастереомери на основі їх фізико-хімічних відмінностей способами, відомими спеціалістам, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Енантіомери можна розділяти перетворенням енантіомерної суміші на діастереомерну суміш реакцією з прийнятною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), відокремленням діастереомерів та перетворенням (наприклад, гідролізуванням) індивідуальних діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Усі такі ізомери, у тому числі діастереомерні суміші та чисті енантіомери вважають частиною винаходу.

Сполуки формули (A) або формули (B), що є основними за природою, є здатними утворювати дуже багато відмінних солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для застосування до тварини, часто потрібно на практиці спочатку виділяти сполуку формули (A) або формули (B) з реакційної суміші як фармацевтично неприйнятну сіль, а, тоді просто перетворювати її у вільну основу сполуки обробкою лужним реагентом та далі перетворювати вільну основу у фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль. Кислотно-адитивні солі основ сполук цього винаходу легко отримати обробкою основи сполуки по суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти у водному розчиннику або у придатному органічному розчиннику, як-то метанол або етанол. При обережному випарюванні розчиннику потрібна тверда сіль є легко отримуваною. Потрібна сіль може також бути осадженою з розчину вільної основи у органічному розчиннику додаванням до розчину прийнятної мінеральної або органічної кислоти.

Сполуки формули (A) або формули (B), що є кислотними за природою, є здатними утворювати солі основ з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей охоплюють солі лужних металів або лужноземельних металів, а конкретно, натрію та калію. Ці солі отримують звичайними способами. Хімічні основи, котрі застосовують як реагенти для отримання фармацевтично прийнятних солей основ цього винаходу, утворюють нетоксичні солі основ з кислотними сполуками формули (A) або формули (B). Такі нетоксичні солі основ охоплюють похідні від таких фармакологічно прийнятних катіонів, як натрію, калію, кальцію та магнію, тощо Ці солі можна легко отримати обробкою відповідної кислотної сполуки водним розчином, що містить потрібні фармакологічно прийнятні катіони, а, тоді випарюванням утвореного розчину до сухого стану, переважно під зменшеним тиском. Альтернативно, їх можна також отримати змішуванням розчинів у нижчих спиртах кислотних сполук та потрібного алкоксиду лужного металу, а, тоді випарюванням утвореного розчину до сухого стану. У будь-якому випадку стехіометричні кількості реагентів є переважно застосовуваними для гарантії завершеності реакції та максимального виходу потрібного кінцевого продукту.

Сполуки заявленого винаходу є інгібіторами

білкової кінази C та переважно селективно інгібують ізоферменти білкової кінази C бета-1, бета-2 та неов'язково альфа. Відносно ізоферменту бета-2 зокрема, сполуки заявленого винаходу мають значення K_i менше, ніж 100 нМ.

Як інгібітор білкової кінази C сполуки є корисними у лікуванні станів, у котрих білкова кіназа C грає роль у патології. Стани охоплюють: цукровий діабет та його ускладнення, рак, ішемію, запалення, розлади центральної нервової системи, серцево-судинні хвороби, хворобу Альцгеймера та дерматологічну хворобу.

Білкова кіназа C зв'язана з кількома відмінними аспектами діабету. Надлишкова активність білкової кінази C зв'язана з дефектами передачі сигналів інсуліну, а тому з резистентністю до інсуліну при діабеті типу I. Karasik, A. et al. *J. Biol. Chem.* 265: 10226-10231 (1990); Chen, K.S. et al. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 104: 206-212 (1991); Chin, J.E. et al. *J. Biol. Chem.* 268: 6338-6347 (1993). На додаток, дослідження продемонстрували помітне підвищення активності білкової кінази C у тканинах, відомих як сприйнятливих до діабетичних ускладнень при гіперглікемічних станах. Lee, T.S. et al., *J. Clin. Invest.* 83: 90-94 (1989); Lee, T.S. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 5141-5145 (1989); Craven, P.A. та DeRubertis, F.R. *J. Clin. Invest.* 83: 1667-1675 (1989); Wolf, B.A. *J. Clin. Invest.* 87: 1643-1648 (1991).

Активність білкової кінази C асоційована з ростом клітин, промотуванням пухлин та раком. Rotenberg, S.A. та Weinstein, I.B. *Biochem. Mol. Aspects Sel. Pak* 1: 25-73 (1991). Ahamd et al., *Molecular Pharmacology*: 43, 858-862 (1993). Відомо, що інгібітори білкової кінази C інгібітори є ефективними у попередженні росту пухлин у тварин. Meyer, T. et al. *Int. J. Cancer* 43: 851-856 (1989); Akinagaka, S. et al. *Cancer Res.* 51: 4888-4892 (1991). Нещодавно, інгібітор білкової кінази Cβ, ензастауринг (LY317615.HCl) був показаним як такий, що має безпосередню дію на пухлину стимулюванням апоптозу та пригніченням проліферації культивованих клітин пухлин, зокрема, гліобластоми людини та карциноми ободової кишки. Graff et al, *Cancer Res.* 16: 7462- 7469 (2005). Сполуки заявленого винаходу також діють як агенти багатолікового реверсування (MDR), створюючи їх ефективні сполуки при застосуванні разом із іншими хіміотерапевтичними агентами.

Інгібітори білкової кінази показані стосовно блокування запальних реакцій, як-то окисдаційний прорив нейтрофілів, CD3-даун-регуляція у Т-лімфоцитах, та індукований проболом набряк лап. Towemy, B. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 171: 1087-1092 (1999); Mulqueen, M.J. et al. *Agents Actions* 37: 85-89 (1992). Відповідно, як інгібітори РКС, заявлені сполуки є корисними у лікуванні запалення.

Активність білкової кінази C грає центральну роль у функціонуванні центральної нервової системи. Huang, K.P. *Trends Neurosci.* 12: 425-432 (1989). На додаток, інгібітори білкової кінази показані для попередження пошкодження у фокальному та центральному ішемічному пораненні мозку та набряку мозку. Hara, H. et al. *J. Cereb. Blood*

Flow Metab. 10: 646-653(1990); Shibata, S. et al. Brain Res. 594: 290-294 (1992). Білкова кіназа С, як також визначено, призводить до хвороби Альцгеймера. Shimohama, S. et al. Neurology 43: 1407-1413 (1993). Відповідно, сполуки заявленого винаходу є корисними у лікуванні хвороби Альцгеймера та ішемічних поранень мозку.

Активність білкової кінази С також грає важливу роль у серцево-судинних хворобах. Підвищена активність білкової кінази С у судинній мережі, як показано, викликає підвищену вазоконстрикцію та гіпертензію. Відомий інгібітор білкової кінази попереджував це підвищення. Bilder, G.E. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 252: 526-430 (1990). Оскільки інгібітори білкової кінази демонструють інгібування окисидативного прориву нейтрофілів, інгібітори білкової кінази є також корисними у лікуванні серцево-судинної ішемії та посиленні серцевої функції після ішемії. Muid, R.E. et al. FEBS Lett. 293: 169-172 (1990); Sonoki, H. et al. Koku-Do Junkan 37: 669-674 (1989). Роль білкової кінази С у функції тромбоцитів також досліджено, та як показано, вона підвищує рівні білкової кінази С, що корелює з підвищеною реакцією на агоністи. Bastyr III, E.J. та Lu, J. Diabetes 42: (Suppl. 1) 97A (1993). РКС приймає участь у біохімічному провідному шляху у модуляції фактором активності тромбоцитів мікросудинної проникності. Kobayashi et al., Amer. Pjus. Soc. H1214-H1220 (1994). Потужні інгібітори білкової кінази, як продемонстровано, впливають на індуковану агоністом агрегацію тромбоцитів. Touillec, D. et al. J. Biol. Chem. 266: 15771-15781 (1991). Інгібітори білкової кінази також блокують індуковане агоністом проліферування клітин гладеньких м'язів. Matsumoto, H. та Sasaki, Y. Biochem. Biophys. Res. Commun. 158: 105-109 (1989). Тому заявлені сполуки є корисними у лікуванні серцево-судинної хвороби, атеросклерозу та рестенозу.

Аномальна активність білкової кінази С також зв'язана з дерматологічними розладами, як-то псоріаз. Horn, F. et al. J. Invest. Dermatol. 88: 220-222 (1987); Raynaud, F. та Evain-Brion, D. Br. J. Dermatol. 124: 542-546 (1991). Псоріаз характеризується аномальним проліферуванням кератиноцитів. Відомі інгібітори білкової кінази показані стосовно інгібування кератиноцитів проліферування разом з їх ефективністю як інгібіторів РКС. Hegemann, L. et al. Arch. Dermatol. Res. 283: 456-460 (1991); Bollag, W.B. et al. J. Invest. Dermatol. 100: 240-246 (1993). Відповідно, інгібітори РКС є корисними у лікуванні псоріазу.

Сполуки винаходу є також ізофермент-селективними. Сполуки переважно інгібують ізофермент білкової кінази С бета-1 та бета-2 та не обов'язково альфа ізофермент, стосовно інших ізоферментів білкової кінази С, тобто, гамма, дельта, епсилон, дзета, ета. Відповідно, сполуки заявленого винаходу інгібують ізоферменти білкової кінази С бета-1 та бета-2, та необов'язково ізофермент альфа при набагато нижчих концентраціях з мінімальним інгібування інших ізоферментів РКС.

Сполуки заявленого винаходу є особливо корисними у лікуванні станів хвороб, у котрих ізоферменти білкової кінази С бета-1, бета-2, та нео-

бов'язково альфа, є асоційованими. Наприклад, підвищені рівні глюкози крові, знайдені при діабеті, призводять до ізомом-специфічності стосовно підвищення ізоферментів бета-2 у тканинах судин. Proc. Natl Acad. Sci. USA 89: 11059-11065 (1992). Зв'язане з діабетом підвищення бета ізоферменту у тромбоцитах людини корелює з їх зміненою реакцією на агоністи. Bastyr III, E.J. та Lu, J. Diabetes 42: (Suppl 1) 97A (1993). Рецептор вітаміну D людини, як показано, селективно фосфорилується білковою кіназою С бета. Це фосфорилування зв'язане зі змінами у функціонуванні рецептору. Hsieh et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 931509319 (1991); Hsieh et al. J. Biol. Chem. 268: 15118-15126 (1993). На додаток, зараз показано, що бета-2 ізофермент є відповідальним за проліферування клітин при еритролейкемії, тоді як альфа ізофермент є задіяним у диференціації мегакаріоцитів у цих же клітинах. Murray et al., J. Biol. Chem. 268: 15847-15853 (1993).

На додаток до бета-1 та бета-2 ізоферментів, обговорених вище, ізофермент білкової кінази С альфа, як показано, має потенцію у лікуванні нефропатії: РКС-альфа-нокаутні миші, що мають індукований STZ діабет, показували посилену нефропатію. Menne et al, Diabetes 53: 2101-2109 (2005). РКС-альфа приймає участь у серцевих скороченнях, Braz et al. Nature Medicine 10: 248-254 (2004); та також у регуляції активації Akt та фосфорилування eNOS в ендотеліальних клітинах. Partovian & Simons, Cellular Signalling 16: 951-957 (2004).

Аналіз

Білкова кіназа С бета 2 (РКС β 2) каталізує продукування АДФ з АТФ, що супроводжує переніс фосфору до псевдосубстратного пептиду РКС (A-> S, RFARKGSLRQKNV). Цей переніс є сполученням з окисненням β -NADH активностями піруват-кінази (PK) та лактат-дегідрогенази (LDH). Перетворення β -NADH у NAD⁺ контролюють зменшенням поглинання при 340 нм ($\epsilon = 6,22 \text{ cm}^1 \text{ mM}^{-1}$), застосовуючи спектрофотометр Molecular Devices SPECTRA max PLUS.

Звичайний аналіз проводили на 96-лунковому, прозорому мікротитрувальному планшеті у спектрофотометрі Molecular Devices протягом 20 хвилин при 30°C у 0,1 мл буферу для аналізу, що містить 50 мМ ГЕПЕС, рН 7,4, 5 мМ РКС, 23 одиниці піруват-кінази, 33 одиниці лактат-дегідрогенази, 0,15 мМ пептиду, 0,1 мМ АТФ, 1 мМ DTT, 4 мМ PEP, 8 мМ MgCl₂, 0,3 мМ NADH, 60 мМ CaCl₂, 10 мг/мл PS, 50 нг/мл PMA, 7,5% ДМСО та приблизно від 10000 нМ до 0,169 нМ сполуки інгібітору. Запасні розчини 3-sn-фосфатидил-L-серину (PS) та пробол-12-міристан-13-ацетату (PMA) обробляли ультразвуком протягом 30 с перед додаванням до буферу для аналізу та аналізу починали додаванням 100 мкМ АТФ.

Статичні кінетичні параметри для реакції кінази бі-бі були визначеними при насиченій концентрації фосфо-акцепторного субстрату пептиду (0,15 мМ) підгонкою початкових даних швидкості до рівняння Мікаеліса-Ментена,

$$v = V_{\max}[S]/(K_M + [S])$$

де v - виміряна початкова швидкість, V_{\max} - максимальна швидкість ферменту, $[S]$ - концентрація

субстрату АТФ, а K_M є константа Мікаеліса для АТФ. Значення оборотності ферменту (k_{cat}) розраховували згідно з $k_{cat} = V_{max}/[E]$, де $[E]$ - загальна концентрація ферменту. Константи інгібування ферменту (видимі значення K_i) були визначені підгонкою початкових швидкостей при змінюваних концентраціях інгібітору до моделі конкурентного інгібування для АТФ на основі рівняння Моррісона. Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta* 185: 269-286 (1969).

Фармацевтичні Композиції, Дозування та Режими застосування

Способи отримання різних фармацевтичних композицій з певною кількістю активної сполуки є відомими спеціалістам. На додаток, спеціалісти знайомі з композицією та способами застосування. Це обговорено, наприклад, у Goodman та Gilman's *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, current ed., Pergamon Press; та Remington's *Pharmaceutical Sciences*, current ed., Mack Publishing, Co., Easton, PA. Ці способи можна застосовувати у прийнятних аспектах та втіленнях способів та композицій, описаних тут. Нижченаведені приклади є ілюстративними та не є обмеженням заявленого винаходу.

Сполуки формули (A) та (B) можуть бути у придатних місцевих, пероральних та парентеральних фармацевтичних композиціях для застосування у лікуванні опосередкованих РКС хвороб. Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати перорально як таблетки або капсули, як олійсті або водні суспензії, пастилки, порошки, гранули, емульсії, сиропи або еліксири. Композиції для перорального застосування можуть містити один або більше ароматизаторів, підсолоджувачів, барвників та консервантів. Таблетки можуть містити фармацевтично прийнятні наповнювачі. Як є звичайним у рівні техніки ці таблетки можуть бути покритими фармацевтично прийнятним ентросолубільним покриттям, як-то гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат, для затримки дезінтеграції та поглинання у шлунково-кишковому тракті для отримання безперервної дії протягом довгого періоду.

Композиції для перорального застосування можуть бути у формі твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт є змішаним з інертним твердим розріджувачем, як-то, кальцію карбонат, кальцію фосфат або каолін. Вони можуть також бути у формі м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт є змішаним з водою або олійстим середовищем, як-то арахісова олія, рідкий парафін або оливкова олія.

Водні суспензії звичайно містять активні інгредієнти у суміші з наповнювачами, придатними для виробництва водної суспензії. Такими наповнювачами можуть бути суспендувальний агент, як-то натрію карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрію альгінат, полівінілпіролідон, смола трагаканту та гуміарабік; диспергувальний або змочувальний агент, що може бути природно існуючим фосфатидом, як-то лецитин, продукт конденсації етиленоксиду та довголанцюгової жирної кислоти, наприклад, поліоксетилен-стеарат, продукт конденсації етиленок-

сиду та довголанцюгового аліфатичного спирту, як-то гептадекаетиленоксидетанол, продукт конденсації етиленоксиду та часткового естеру, похідного від жирної кислоти та гекситолу, як-то поліоксетилен-сорбітол-моноолеат або жирної кислоти та ангідридів гекситолу, як-то поліоксетилен-сорбітан-моноолеат.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильних придатних для ін'єкцій водних або олійстих суспензій. Ці суспензії можна формувати відомими способами, застосовуючи придатні диспергувальні або змочувальні агенти та суспендувальні агенти. Стерильні придатні для ін'єкцій препарати можна також формувати як суспензії у нетоксичних прийнятних розріджувачі або розчиннику, наприклад, як розчин у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних розчинників, що можна застосовувати є вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин натрію хлориду. Для цього можна застосовувати будь-яку м'яку фіксовану олію, у тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. На додаток, жирні кислоти, як-то олеїнова кислота, знаходять застосування в препаратах, придатних для ін'єкцій.

Сполуки формули (A) та (B) можна також застосовувати у формі супозиторіїв для ректального застосування ліків. Ці композиції можна отримати змішуванням ліків з придатним неподразнювальним наповнювачем, що є твердим приблизно при 25 °C, але рідким при ректальній температурі та тому плавляться у прямій кишці з вивільненням ліків. Такі матеріали охоплюють масло какао та інші гліцериди.

Для місцевого застосування застосовують препарати, наприклад, креми, мазі, розчини, або суспензії, що містять сполуки заявленого винаходу.

Сполуки формули (A) та (B) можна також застосовувати у формі систем доставляння ліпосом, як-то невеликі одношарові пухирці, великі одношарові пухирці та багатошарові пухирці. Ліпосоми можна утворювати з багатьма фосфоліпідами, як-то холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліни.

Рівні дозування сполук заявленого винаходу є приблизно 0,5 мг/кг маси тіла - 100 мг/кг маси тіла. Кращим дозуванням є приблизно 30 мг/кг маси тіла - 100 мг/кг маси тіла. Треба розуміти, однак, що конкретний рівень доз для будь-якого конкретного пацієнта залежить від ряду факторів, у тому числі активності конкретної сполуки, віку, маси тіла, загального здоров'я, статі, харчування, часу застосування, шляху застосування, швидкості виведення, комбінації ліків та суворості конкретної хвороби. Для посилення терапевтичної активності заявлених сполук вони можна застосовувати разом з іншими перорально активними антидіабетичними сполуками, як-то сульфонілсечовини, наприклад, толбутамід тощо.

Для застосування до очей сполуку заявленого винаходу постачають у фармацевтично прийнятному очному розчиннику так, щоб сполука була у контакті із поверхню ока протягом достатнього часу для дозволу сполуці проникнути через рогівку та/або склеру та внутрішні регіони ока, у тому числі, наприклад, передню камеру,

задню камеру, склоподібне тіло, водну рідину тіла, склоподібну рідину тіла, рогівку, райдужну оболонку/ціліарне тіло, кришталик ока, судинну оболонку ока/сітчасту оболонку та склеру. Фармацевтично прийнятним очним розчинником мож бути мазь, рослинна олія, або інкапсулювальний матеріал. Сполуку винаходу можна також ін'єкувати безпосередньо у склоподібну рідину тіла або водну рідину тіла.

Крім того, сполук можна також застосовувати добре відомими прийнятними способами, як-то субкон'юнктивальними ін'єкціями. Як добре відомо, пляма міститься головним чином у конусі сітчастої оболонки та є регіоном максимальної гостроти зору у сітчастій оболонці. Капсула Тенона або мембрана Тенона розташована на склері. Кон'юнктива стосується маленької площі очного яблука ока позаду кайми (бульбарної кон'юнктиви) та охоплює зверху (вищий сліпий мішок) або знизу (нижчий сліпий мішок), покриваючи внутрішні площі вищого віка та нижчого віка, відповідно. Кон'юнктива розташована на верхівці капсули Тенона. Склера та капсула Тенона визначають зовнішню поверхню очного яблука. Для лікування пов'язаної з віком дегенерації жовтої плями (ARMD), неоваскуляризації судинної оболонки, ретинопатії (як-то діабетичної ретинопатії (у тому числі плямистого набряку), ретинопатії раннього розвитку), ретиніту, увеїту, кистозного плямистого набряку (CME), глаукоми та інших хвороб або станів заднього сегменту ока, краще розташовувати депо певної кількості очно прийнятного фармацевтично активного агенту безпосередньо на зовнішній поверхні склери та нижче капсули Тенона. На додаток, у випадках ARMD та CME найкраще розташовувати депо безпосередньо на зовнішній поверхні склери, нижче капсули Тенона, та загалом вищезгаданої жовтої плями.

Сполуки можна формувати як препарати депо. Такі довгодіючі композиції можна застосовувати імплантацією (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) внутрішньом'язовою ін'єкцією або ін'єкцією у склоподібне тіло. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у порошковій формі для відтворення придатним розчинником, наприклад, стерильною водою без пірогену, перед застосуванням.

У особливо кращих втіленнях винаходу, сполуки можна отримати для місцевого застосування у фізіологічному розчині (комбінованими з будь-яким з консервантів та антимікробних агентів, звичайно застосовуваних в очних препаратах), та застосовувати у формі крапель для очей. Розчин або суспензію можна отримати у чистій формі та застосовувати кілька разів на добу. Альтернативно, заявлені композиції, отримані, як описано вище, можна також застосовувати безпосередньо до рогівки.

У кращих втіленнях композицію отримують зі слизовоадгезивним полімером, котрий зв'язується з рогівкою. Таким чином, наприклад, сполуки можна формувати з придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, як емульсії у прийнятній оліві) або іонообмінних смолах, або як слабо розчинні похідні, наприклад, як слабо роз-

чинну сіль.

Фармацевтичним носієм для гідрофобних сполук є система співрозчинників, що містить бензиловий спирт, неполярний сурфактант, водорозчинний органічний полімер, та водну фазу. Системою співрозчинників може бути система співрозчинників VPD. VPD є розчином 3 мас./об.% бензинового спирту, 8 мас./об.% неполярного сурфактанту полісорбат 80, та 65 мас./об.% поліетиленгліколю 300, доведеним до об'єму абсолютним етанолом. Система співрозчинників VPD (VPD:5W) містить розріджену VPD 1:1 з 5% декстрази у водному розчині. Ця система співрозчинників добре розчиняє гідрофобні сполуки та має низьку токсичність при системному застосуванні. Природно, пропорції системи співрозчинників можна варіювати без значного погіршення її характеристик розчинності та токсичності. Більш того, ідентичність компонентів співрозчиннику можна варіювати: наприклад, інші низькотоксичні неполярні сурфактанти можна також застосовувати замість полісорбату 80; розмір фракції поліетиленгліколю можна варіювати; інші біосумісні полімери можуть замінювати поліетиленгліколь, наприклад, полівінілпіролідон; та інший цукор або полісахариди можуть заміщувати декстразу.

Альтернативно, можна застосовувати інші системи доставляння гідрофобних фармацевтичних сполук. Ліпосоми та емульсії є відомими прикладами розчинників або носіїв для гідрофобних ліків. Деякі органічні розчинники, як-то диметилсульфоксид також можна застосовувати, хоча звичайно при більшій токсичності. Додатково, сполуки можна постачати, застосовуючи систему безперервного вивільнення, як-то напівпроникні матриці з твердого гідрофобного полімеру, що містять терапевтичний агент. Різні матеріали для безперервного вивільнення відомі спеціалістам. Капсули для безперервного вивільнення можуть, залежно від їх хімічної природи, вивільняти сполуки протягом кількох тижнів і до 100 діб. Залежно від хімічної природи та біологічної стабільності терапевтичного реагенту можна застосовувати додаткові стратегії для стабілізації білку.

Фармацевтичні композиції також можуть містити придатні тверді або напівтверді носії або наповнювачі. Приклади таких носіїв або наповнювачів охоплюють кальцію карбонат, кальцію фосфат, цукор, крохмалі, похідні целюлози, желатин та полімери, як-то поліетиленгліколі.

Деякі сполуки винаходу можуть бути солями із фармацевтично сумісними протиіонами. Фармацевтично сумісні солі можна утворювати з багатьма кислотами, у тому числі хлоридною, сульфатною, оцтовою, молочною, винною, яблучною, бурштиною, тощо Солі є більш розчинні у водних або інших протонних розчинниках, ніж відповідні вільно-основні форми.

Отримання кращих сполук заявленого винаходу описано у деталях у нижченаведених прикладах, але описані хімічні реакції можна легко адаптувати для отримання ряду інших сполук винаходу. Наприклад, синтез сполуки згідно з винаходом можна успішно проводити модифікаціями, видимими спеціалістам, наприклад, прийнят-

ними захисними групами, заміною на інші придатні реагенти, відомі у рівні техніки, або звичайними модифікаціями умов реакції. Альтернативно, інші реакції, розкриті тут або відомі у рівні техніки, мають застосовність для отримання інших сполук винаходу.

Приклади

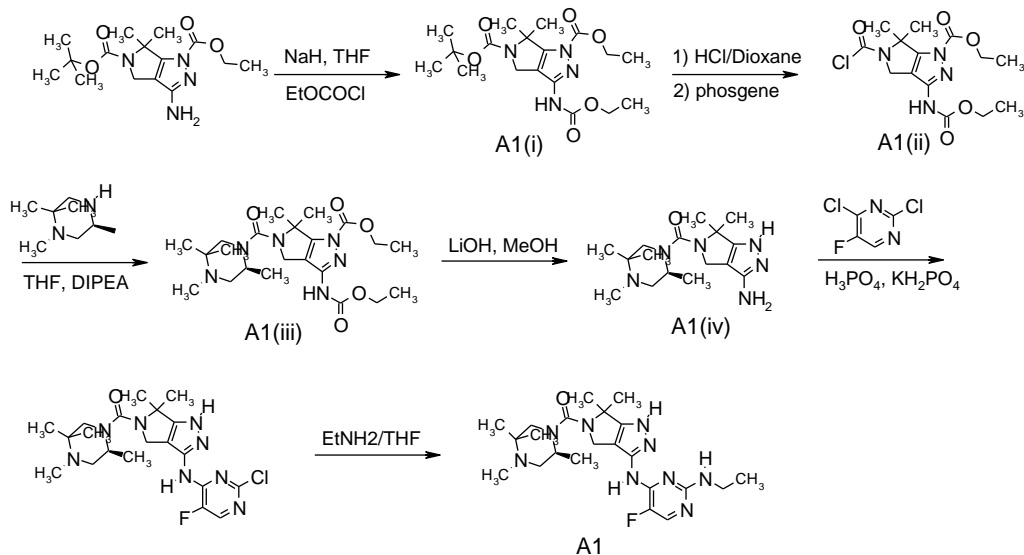
Приклади та отримання нижче крім того ілюструють та сполуки заявленого винаходу та способи отримання таких сполук. Треба розуміти, що рамки заявленого винаходу не є обмеженими рамками нижченаведених прикладів та отримань. У нижченаведених прикладах молекули з одиничним хіральним центром, якщо не визначено інше, існують як рацемічна суміш. Молекули з двома або більше

хіральними центрами, якщо не визначено інше, існують як рацемічна суміш діастереомерів. Одиничні енантіомери/діастереомери можна отримувати способами, відомими спеціалістам.

Структури сполук є підтвердженими аналізом на елементи або ЯМР, де представлені піки характеристичних протонів у заголовних сполуках, де прийнятно. Зсув ^1H ЯМР (δ_{H}) є наданим у частинах на мільйон (млн^{-1}) від внутрішнього стандарту.

Винахід описано з посиланням на нижченаведені приклади. Ці приклади не є обмеженням рамок заявленого винаходу, а тільки ілюстраціями. Таблиця 1 стосується повного переліку сполук заявленого винаходу та стосується доречних даних ^1H ЯМР та значень K_i , які доступні.

ПРИКЛАД A1: PF-04246607-00 (110636-0062-001) N4-(6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N2-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін



II

Інтермедіат A1(i): При 0°C до розчину 5-трет-бутил 1-етил 3-аміно-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1,5-дикарбоксилату (16,2 г, 49,9 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали NaH (2,4 г, 59,9 ммоль) у 3 порції. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв у льодяній бані, тоді додавали етилхлорформат (6,5 г, 59,9 ммоль) протягом 10 хв. Реакційну суміш гріли до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин, тоді гасили NH_4Cl (насич) та екстрагували EtOAc (2×50 мл). Комбіновані екстракти промивали розсоллом, тоді сушили (MgSO_4) фільтрували та концентрували, отримуючи потрібну сполуку A1(i) (19,8 г, 99%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6$ (M+H): 397. Знайд.: 397.

Інтермедіат A1(ii): Етил 5-(хлоркарбоніл)-3-[(етоксикарбоніл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилат.

До розчину A1(i) (19,8 г, 49,9 ммоль) у діоксані (20 мл) додавали HCl (60 мл, 4M у діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, тоді концентрували та сушили у вакуумі. Гідрохлорид етил 3-[(етоксикарбоніл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилату

переносили у CH_2Cl_2 (60 мл). ДІПЕА (16,1 г, 125 ммоль) додавали та реакційну суміш охолоджували у льодяній бані. Фосген (30 мл, 20% у толуєні) повільно додавали, тоді реакційну суміш гріли до кімнатної температури та залишали на ніч. Реакційну суміш концентрували, тоді переносили у EtOAc (100 мл) та воду (100 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (2×25 мл), тоді комбіновані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Сирий матеріал очищали колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи CH_2Cl_2 -2% 7 N NH_3/MeOH у CH_2Cl_2 , отримуючи заголовну сполуку A1(ii) як білий твердий матеріал (9,58 г, 54%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_5$ (M+H): 359. Знайд.: 359.

Інтермедіат A1(iii): Етил 3-[(етоксикарбоніл)аміно]-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилат.

До герметизованої туби додавали (5S)-1,2,2,5-тетраметилпіперазин (2,8 г, 20 ммоль), ДІПЕА (7,63 г, 59,1 ммоль) та ТГФ (40 мл), а потім A1(ii) (7,1 г, 20 ммоль). Тубу герметизували та поміщали в оливну баню при 80°C та гріли протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної

температури, тоді концентрували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи CH_2Cl_2 -3% (7N NH_3/MeOH) у CH_2Cl_2 , отримуючи заголовну сполуку A1(iii) (4,62 г, 51%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$ (M+H): 465. Знайд.: 465.

Інтермедіат A1(iv): 6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл}-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

До мікрохвильової колби додавали A1(iii) (4,6 г, 10 ммоль), MeOH (45 мл) та LiOH (6,4 г, 40 ммоль). Реакційну суміш гріли при 110 °C у мікрохвильовці протягом 20 хвил. Сиру реакційну суміш концентрували та переносили у ТГФ (75 мл). Нерозчинний матеріал відфільтровували та фільтрат концентрували, отримуючи заголовну сполуку A1(iv) (2,3 г, 72%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,02 (s, 3 H), 1,08 - 1,18 (m, 6 H), 1,66 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,25 - 2,41 (m, 1 H), 2,59 - 2,70 (m, 1 H), 2,70 - 2,91 (m, 2 H), 3,42 - 3,57 (m, 1 H), 4,28 - 4,51 (m, 2 H). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ (M+H): 321. Знайд.: 321.

Інтермедіат A1(v): N-(2-хлор-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл}-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

До розчину A1(iv) (1,92 г, 5,9 ммоль) та 2,4-дихлор-5-флуорпіримідину (1,0 г, 5,9 ммоль) у ДМСО (8 мл) додавали калію дигідрофосфат (0,82 г, 5,9 ммоль), а потім H_3PO_4 (0,12 г, 1,2 ммоль). Реакційну суміш поміщали у 90 °C оливну баню та гріли протягом 20 годин. Сиру реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, тоді виливали в охолоджений льодом NaHCO_3 (30

мл) та екстрагували EtOAc (2 × 30 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсоллом, тоді сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Сирий твердий матеріал розтирали у порошок з EtOAc, тоді фільтрат очищали колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи 1%-4% 7 N NH_3/MeOH у CH_2Cl_2 , отримуючи заголовну сполуку A1(v) як білий твердий матеріал (1,4 г, 53%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 0,90 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,06 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,55 - 2,64 (m, 2 H), 2,73 - 2,89 (m, 1 H), 3,38 - 3,51 (m, 1 H), 4,51 - 4,72 (m, 2 H), 7,95 - 8,45 (m, 1 H), 10,68 (s, 1 H), 11,81 - 12,75 (m, 1 H). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O}$ (M+H): 451. Знайд.: 451.

Приклад A1: PF-04246607-00 (110636-0062-001)

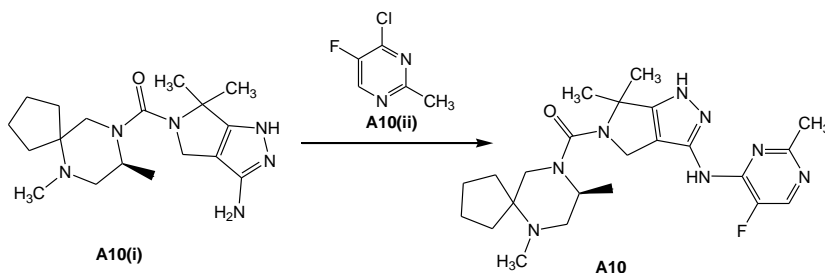
N4-(6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл}-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N2-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін.

До мікрохвильової колби додавали A1(v) (200 мг, 0,44 ммоль) та етиламін (5 мл, 2M у MeOH). Колбу гріли до 150 °C у мікрохвильовці протягом 1,5 годин. Сирий зразок концентрували, тоді очищали колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи 1%-4% 7 N NH_3/MeOH у CH_2Cl_2 , отримуючи потрібний продукт A1 як жовтий твердий продукт (161 мг, 79%). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ A2-A9:

Приклади A2 - A9 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу A1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР

ПРИКЛАД A10: 5-[(8S)-6,8-диметил-6,9-діазаспіро[4,5]дек-9-іл]карбоніл}-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



Інтермедіат A10(i): 5-[(8S)-6,8-диметил-6,9-діазаспіро[4,5]дек-9-іл]карбоніл}-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін

Застосовуючи той же спосіб як в отриманні інтермедіату A1(iv), заголовний інтермедіат очищали флеш-хроматографією, елюючи метиленхлоридом, що містить 5% 7 N NH_3 у метанолі, до жовтого твердого продукту (506 мг, 90%). Для синтезу спіро-циклопентилпіперазину дивись загальний синтез піперазинів. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{H}_2\text{O}-d_5$) δ м.д. 1,13 (3 H, d, J=6,32 Гц), 1,36 - 1,41 (1 H, m), 1,52 - 1,64 (8 H, m), 1,66 (3 H, s), 1,77 (3 H, s), 2,20 - 2,22 (3 H, m), 2,23 - 2,29 (1 H, m), 2,60 (1 H, dd, J=11,75, 3,66 Гц), 2,78 - 2,89 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,52 - 3,56 (1 H, m), 3,64 (1 H, s), 4,33 - 4,44 (2 H, m).

Інтермедіат A10(ii): 4-Хлор-5-флуор-2-метилпіримідин

Натрію гідрид (60%, 5,0 г, 125 ммоль) промивали гексаном для видалення мінеральної оливи та сушили, тоді суспендували у ТГФ (50 мл) та охолоджували до 0 °C. Етил флуорацетат (13,30 г, 125 ммоль) та етилформіат (15,14 мл, 187 ммоль) були змішаними разом та їх повільно додавали до суспензії при перемішуванні. Реакційну суміш повільно гріли до температури доквілля та перемішували 3 доби. Розчинник видаляли. Суміш ацетамідин гідрогенхлориду (11,81 г, 125 ммоль), натрію етоксид (8,86 г, 125 ммоль), та етанол (60 мл) додавали до реакційної суміші та гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. Етанол видаляли під зменшеним тиском. За-

Застосовуючи той же спосіб, як описано вище для інтермедіату A1(v), заголовну сполуку A10 очищали до білого порошку (49,7 мг, 24%). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

До розчину при перемішуванні сполуки A11(ii) та A11(iii) (300 г, 1,48 моль) у MeOH (1 л) додавали розчин L-(+)-винної кислоти (444 г, 2,96 моль) у MeOH (2 л). Після суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, тоді залишали при 0 °C протягом 24 годин. Утворений твердий матеріал збирали фільтруванням, перекристалізовували з MeOH (2 л), отримуючи твердий матеріал. Твердий матеріал розчиняли у

1,6 л води. Утворену суміш підлучували до pH = 9-10 насиченим водним Na_2CO_3 . Тоді суміш екстрагували CH_2Cl_2 (1,5 л×2). Органічну фазу сушили натрію сульфатом та концентрували до сухого стану, отримуючи A11(iv) (122 г, 81%) як блідо-жовту рідину. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,21-7,13(m, 5H), 4,02(d, 1H), 3,00(d, 1H), 2,82-2,51(m, 4H), 2,15(m, 1H), 1,57(m, 2H), 1,05(d, 3H), 0,85(d, 3H).

Інтермедіат A11(v): (110671-0569) (2S,5R)-1-бензил-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин.

До мікрохвильової колби додавали A11(iv) (7,50 г, 36,7 ммоль), (бромметил)тетрагідропіран (6,57 г, 36,7 ммоль), триетиламін (12,8 мл, 91,8 ммоль), та MeOH (9 мл). Реакційну суміш гріли до 150 °C протягом 2 годин у мікрохвильовці, тоді утворений твердий матеріал розтирали у порошок з MeOH, фільтрували, та сушили, отримуючи потрібний продукт як білий твердий матеріал A11(v) (6,1 г, 55%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$ (M+H): 303. Знайд.: 303.

Інтермедіат A11(vi): (110671-0 (2R,5S)-2,5-

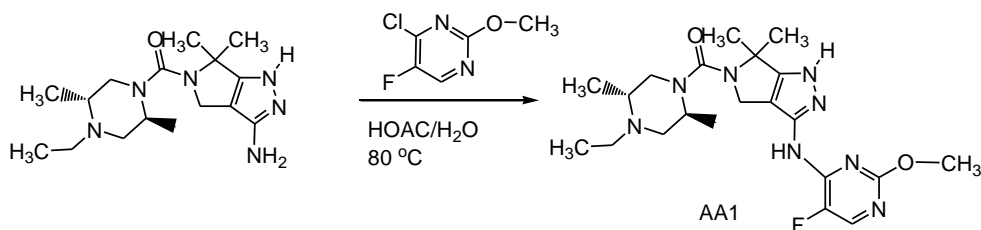
диметил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин.

До розчину A11(v) (6,10 г, 20,0 ммоль) у MeOH (200 мл) додавали 10% паладію на вугіллі (0,600 г, 0,570 ммоль). Суспензію вакуумували та знов заповнювали воднем (x 3) та перемішували протягом 15 годин під воднем. Суспензію фільтрували через броммілерит, шар га фільтри промивали CH_2Cl_2 , та фільтрат концентрували, отримуючи потрібний продукт як безбарвну оливу A11(vi) (4,3 г, 88%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ (M+H): 213. Знайд.: 213.

Приклад A11: (PF4614097, 110671-0482) N^4 -(5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл)карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)- N^2 -етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін.

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу A1, за винятком того, що A11(vi) був замість (5S)-1,2,2,5-тетраметилпіперазину. Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД AA1: 5-((2S,5R)-4-етил-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-N-(5-флуор-2-метоксипіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



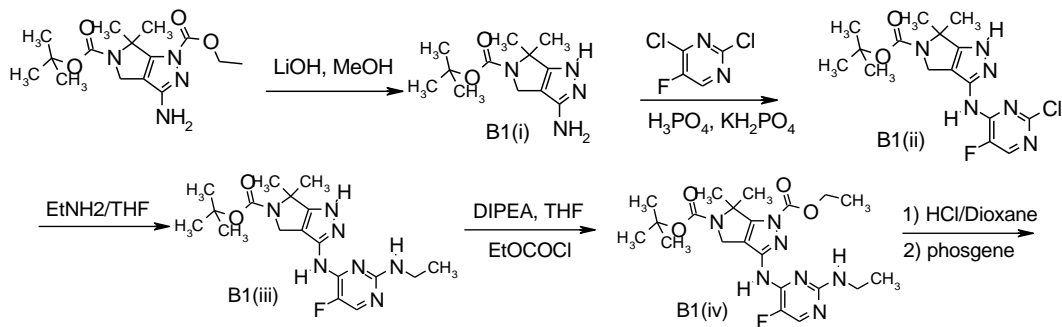
Розчин 5-((2S,5R)-4-етил-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-аміну (289 мг, 0,9 ммоль) та 4-хлор-5-флуор-2-метоксипіримідину (257 мг, 2 екв) у 5 мл 50% оцтової кислоти у воді гріли у мікрохвильовці протягом 30 хвил при 80°C. Очистка, як описано у прикладі A1, дала заголовну сполуку AA1 як білий тве-

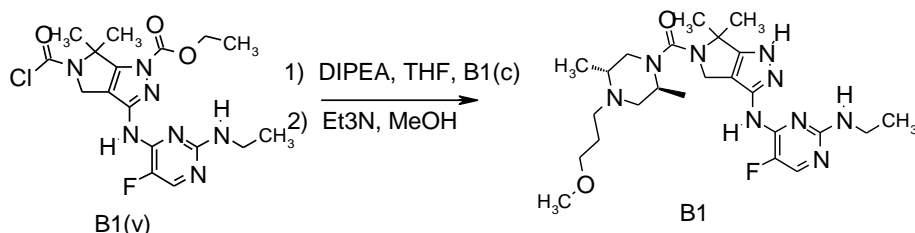
твердий порошок (13,1 мг, 3%). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ AA2 - AA5:

Приклади AA2 через AA5 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу AA1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

ПРИКЛАД B1: PF-04325692-14 (110636-0088-001) N^2 -етил-5-флуор- N^4 -(5-((2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін ацетат





Інтермедіат B1(i): Трет-бутил 3-аміно-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.

До суспензії 5-трет-бутил 1-етил 3-аміно-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1,5-дикарбоксилату (25,00 г, 77,1 ммоль) у MeOH (50 мл) додавали LiOH (1,92 г, 77,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, тоді концентрували. Сиру реакційну суміш переносили у EtOAc (50 мл), тоді промивали NaHCO₃ (20 мл) та водою (20 мл). Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували, отримуючи оранжевий твердий матеріал, котрий розтирали у порошок із ACN, тоді фільтрували та промивали ACN (50 мл), отримуючи заголовну сполуку B1(i) як білий твердий матеріал (14,8 г, 76%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,40 - 1,46 (m, 9 H), 1,47 - 1,54 (m, 6 H), 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 4,95 (br. s., 1 H), 11,15 (s, 1 H). Мас-спектр: Розрах. для C₁₂H₂₁N₄O₂ (M+H): 253. Знайд.: 253.

Інтермедіат B1(ii): трет-бутил 3-[(2-хлор-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.

До розчину B1(i) (8,01 г, 31,7 ммоль) та 2,4-дихлор-5-флуор піримідину (5,30 г, 31,7 ммоль) у DMSO (40 мл) додавали калію дигідрогенфосфат (4,32 г, 31,7 ммоль), а потім H₃PO₄ (0,62 г, 6,4 ммоль). Реакційну суміш поміщали у 95 °C оливу баню та гріли протягом 20 годин. Сиру реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, тоді виливали в охолоджений льодом NaHCO₃ (насич. 100 мл), а потім додавали EtOAc (75 мл). Утворену суміш фільтрували, отримуючи потрібну сполуку B1(ii) як білий твердий матеріал (6,1 г, 50%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,35 - 1,50 (m, 9 H), 1,56 - 1,65 (m, 6 H), 4,37 - 4,64 (m, 2 H), 8,09 - 8,42 (m, 1 H), 10,70 (br. s., 1 H), 12,53 (br. s., 1 H). Мас-спектр: Розрах. для C₁₆H₂₁ClFN₆O₂ (M+H): 383. Знайд.: 383.

Інтермедіат B1(iii): трет-бутил 3-[(2-(етиламіно)-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат

До герметизованої туби додавали B1(ii) (7,64 г, 20,0 ммоль) та етиламін (40,0 мл, 2M у MeOH). Герметизовану тубу гріли в оливній бані при 150 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та утворений твердий матеріал фільтрували та промивали холодним MeOH, отримуючи заголовну сполуку B1(iii) як білий твердий матеріал (6,1 г, 78%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,10 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,39 - 1,48 (m, 9 H), 1,53 - 1,61 (m, 6 H), 3,18 - 3,27 (m, 2 H), 4,23 - 4,37 (m, 2 H), 7,06 (br. s., 1 H), 7,93 (s, 1

H), 10,10 (br. s., 1 H), 12,45 (br. s., 1 H). Мас-спектр: Розрах. для C₁₈H₂₇FN₇O₂ (M+H): 392. Знайд.: 392.

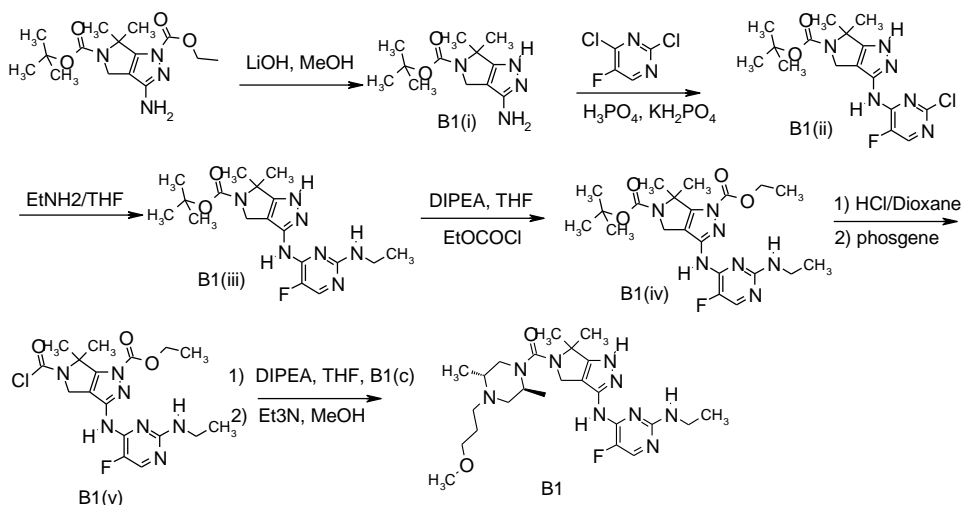
Інтермедіат B1(iv): 5-трет-бутил 1-етил 3-[(2-(етиламіно)-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1,5-дикарбоксилат

Розчин B1(iii) (5,14 г, 13,1 ммоль) у ТГФ (60 мл) та ДІПЕА (4,24 г, 13,1 ммоль) охолоджували у льодяній бані, тоді додавали краплями етилхлорформіат (1,42 г, 13,1 ммоль). Реакційну суміш повільно гріли до кімнатної температури та перемішували протягом 5 годин, тоді гасили водою (50 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Комбіновані екстракти промивали розсолом (50 мл), тоді сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Сирий матеріал очищали колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи 10-40% EtOAc у CH₂Cl₂, отримуючи заголовну сполуку B1(iv) як білу пінку (5,8 г, 95%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,01 - 1,11 (m, 3 H), 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,38 - 1,49 (m, 9 H), 1,70 - 1,83 (m, 6 H), 3,13 - 3,27 (m, 2 H), 4,28 - 4,50 (m, 4 H), 6,54 - 6,86 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 10,06 - 10,41 (m, 1 H). Мас-спектр: Розрах. для C₂₁H₃₁FN₇O₄ (M+H): 464. Знайд.: 464.

Інтермедіат B1(v): Етил 5-(хлоркарбоніл)-3-[(2-(етиламіно)-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилат

До суспензії B1(iv) (4,43 г, 9,6 ммоль) у діоксані (25 мл) додавали HCl (20 мл, 4M у діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, тоді концентрували. До розчину гідрохлориду етил 3-[(2-(етиламіно)-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилату (1,27 г, 2,7 ммоль) у CH₂Cl₂ (40 мл) додавали ДІПЕА (1,57 г, 12,1). Реакційну суміш охолоджували до -78 °C та додавали трифосген (0,48 г, 0,6 ммоль) у розчині CH₂Cl₂ (10 мл) лішкою протягом 15 хвил. Реакційну суміш гасили при -78 °C водою, тоді гріли до кімнатної температури. Суміш робили до pH 8-9 із NaHCO₃ та екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 15 мл). Комбіновані екстракти промивали розсолом (15 мл), тоді сушили, фільтрували та концентрували. Сирий матеріал очищали колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи 0-3% 7N NH₃/MeOH у CH₂Cl₂, отримуючи потрібну сполуку B1(v) як білу пінку (489 мг, 36%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,07 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,78 - 1,84 (m, 6 H), 3,12 - 3,28 (m, 2 H), 4,42 (q, J=7,2 Гц, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 6,69 - 6,97 (m, 1 H), 7,77 - 8,08 (m, 1 H), 10,41 (s, 1 H). Мас-спектр: Розрах. для C₁₇H₂₂ClFN₇O₃ (M+H): 426. Знайд.: 426.

Отримання бічного ланцюга B1(c):



Інтермедіат B1(a): (110671-0140) (2S,5R)-1-бензил-2,5-диметилпіперазин

До розчину вихідного матеріалу (3,00 г, 9,85 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл) додавали 4 Н HCl в 1,4-діоксані (20 мл). Розчин перемішували протягом 1 години, тоді летючі продукти видаляли у вакуумі, отримуючи потрібний продукт як білий твердий матеріал з кількісним виходом. Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$): 205. Знайд.: 205.

Інтермедіат B1(b): (110671-0141) (2S,5R)-1-бензил-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин

До мікрохвильової колби додавали вихідний матеріал (1,60 г, 5,77 ммоль), 1-бром-3-метоксипропан (3,09 г, 20,2 ммоль), триетиламін (6,03 мл, 43,3 ммоль), ТГФ (6 мл), та MeOH (6 мл). Суспензію гріли при 150°C у мікрохвильовці протягом 2 годин. Охолоджений розчин розріджували EtOAc (20 мл) та органічний шар промивали NaHCO_3 (насич., водн.) (3×25 мл) та розсол (1 \times 25 мл). Органічний шар сушили MgSO_4 та концентрували, отримуючи потрібний продукт як коричневу оливу (1,5 г, 92%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$): 277. Знайд.: 277.

Інтермедіат B1(c): (110671-0142) (2R,5S)-1-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин

До розчину вихідного матеріалу (1,50 г, 5,43 ммоль) у MeOH (50 мл) додавали 10% паладію на вугіллі (0,150 г, 1,41 ммоль). Суспензію вакуумували та знов заповнювали воднем ($\times 3$) та перемішували протягом 15 годин під воднем. Суспензію фільтрували через броунмілерит, шар на фільтрі промивали CH_2Cl_2 , та фільтрат концентрували, отримуючи потрібний продукт як коричневу пінку (0,83 г, 82%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$): 187. Знайд.: 187.

Приклад B1: PF-04325692-14 (110636-0088-001) N^2 -етил-5-флуор- N^4 -(5-((2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін ацетат

До герметизованої туби додавали B1(v) (393 мг, 0,92 ммоль) у розчині ТГФ (10 мл), а потім ДІ-

ПЕА (537 мг, 4,2 ммоль) та B1(c) (172 мг, 0,92 ммоль). Реакційну суміш поміщали у 85°C оливну баню та гріли протягом 16 годин. Сиру реакційну суміш концентрували, тоді переносили у MeOH (5 мл) та Et_3N (5 мл), тоді перемішували протягом ще 16 годин. Препаративна ВЕРХ, застосовуючи 5-50% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% AcOH) дала заголовну сполучку B1 як білий твердий матеріал (185 мг, 36%). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ B2 - B5:

Приклади B2 - B5 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу B1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

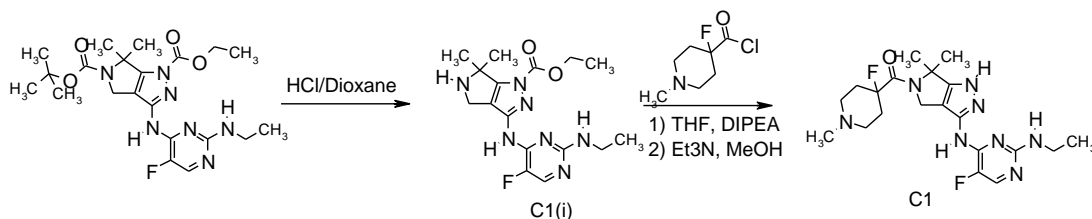
ПРИКЛАД B6: 4-[(6,6-диметил-5-((2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)аміно]піримідин-2-карбонітрил

Приклад B6 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу B1, за винятком того, що (2R, 5S)-1,2,5-триметилпіперазин гідрогенхлорид був замість інтермедіату B1(b) та 4-хлорпіримідин-2-карбонітрил був замість 2,4-дихлор-5-флуорпіримідину при отриманні інтермедіату B1(ii). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД B7: N-(5-флуор-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-((2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

Приклад B7 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу B1, за винятком того, що (2R,5S)-1,2,5-триметилпіперазин гідрогенхлорид був замість інтермедіату B1(b) та морфолін був замість етиламіну при отриманні інтермедіату B1(iii). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД C1: PF-04324628-00 (110636-0087-001) N²-етил-5-флуор-N⁴-{5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл}піримідин-2,4-діамін



Інтермедіат C1(i): Етил 3-[[2-(етиламіно)-5-флуорпіримідин-4-іл]аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4Н)-карбоксилат.

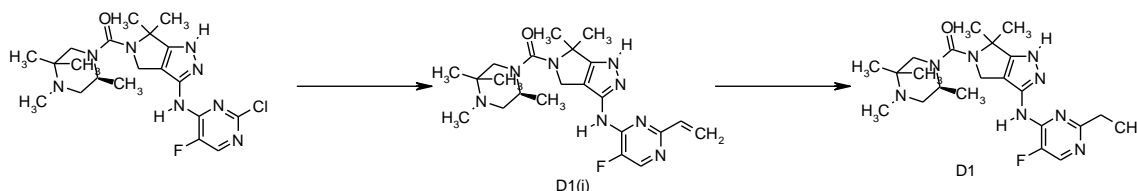
До суспензії 5-трет-бутил 1-етил 3-[[2-(етиламіно)-5-флуорпіримідин-4-іл]аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1,5-дикарбоксилату (4,43 г, 9,6 ммоль) у діоксані (25 мл) додавали HCl (20 мл, 4 М у діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, тоді концентрували, отримуючи заголовну сполуку C1(i) як тригідрохлорид (3,8 г, 84%). Мас-спектр: Розрах. для C₁₆H₂₃FN₇O₂ (M+H): 364. Знайд.: 364.

Приклад C1: PF-04324628-00 (110636-0087-001) N²-етил-5-флуор-N⁴-{5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл}піримідин-2,4-діамін

іл}піримідин-2,4-діамін

До герметизованої туби додавали C1(i) (400 мг, 0,85 ммоль) у розчині ТГФ (10 мл), а потім ДІПЕА (492 мг, 3,8 ммоль) та 4-флуор-1-метилпіперидин-4-карбонілхлорид (228 мг, 1,3 ммоль). Реакційну суміш гріли в оливній бані при 80 °C протягом 16 годин, тоді концентрували та переносили у MeOH (3 мл) та Et₃N (5 мл) та перемішували протягом ще 10 годин. Сиру реакційну суміш концентрували, тоді очищали колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи 1-3 % 7 Н NH₃/MeOH у CH₂Cl₂, отримуючи заголовну сполуку C1 як жовтий твердий продукт (175 мг, 47%). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД D1: PF-04331001-00 (110636-0096-001) N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



Інтермедіат D1(i): N-(5-флуор-2-вінілпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

У покриту мембраною герметизовану тубу додавали N-(2-хлор-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін (109 мг, 0,242 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2 діоксаборолан (122 мг, 0,725 ммоль), Na₂CO₃ (77 мг, 0,73 ммоль) та адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II)-дихлорметан (40 мг, 0,048 ммоль), а потім ДМЕ (2,5 мл) та воду (0,5 мл). Реакційну суміш продували аргоном протягом 2 хв., тоді поміщали у попередньо нагріту 100 °C оливну баню та перемішували протягом 16 годин. Сиру реакційну суміш концентрували, переносили у EtOAc (15 мл) та промивали водою (10 мл). EtOAc-розчин сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Очистка колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи 1-3 % 7 Н NH₃/MeOH у CH₂Cl₂ дала заголовну сполуку D1(i) як жовтий твердий продукт (45

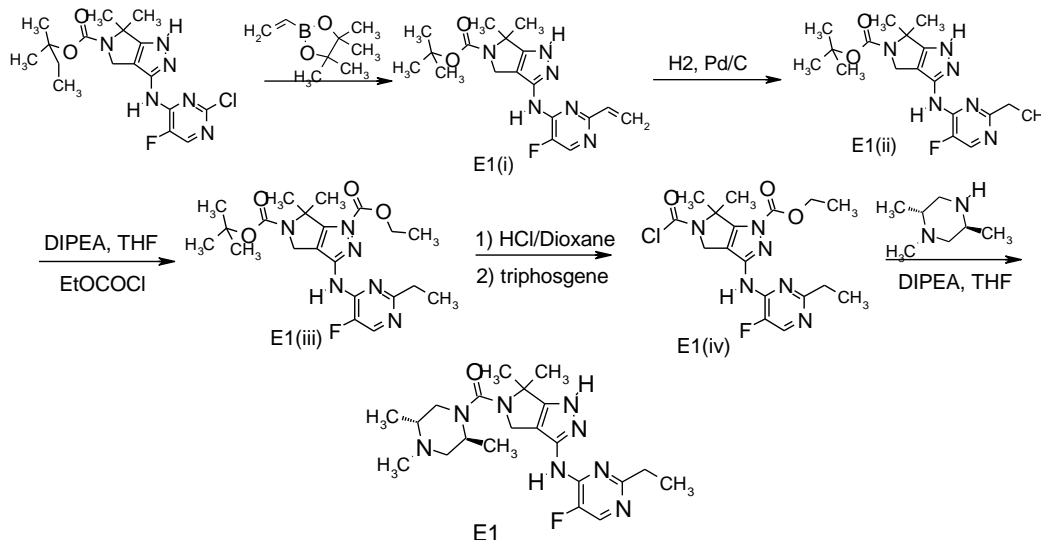
мг, 42%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,99 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 1,83 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,25 - 2,36 (m, 1 H), 2,63 - 2,75 (m, 1 H), 2,76 - 2,95 (m, 2 H), 3,52 - 3,73 (m, 1 H), 4,57 - 4,81 (m, 2 H), 5,65 (m, 1 H), 6,40 (m, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 8,13 - 8,31 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H). Мас-спектр: Розрах. для C₂₂H₃₂FN₈O (M+H): 443. Знайд.: 443.

Приклад D1: PF-04331001-00 (110636-0096-001) N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

У продукту азотом колбу, що містить D1(i) (54 мг, 0,12 ммоль), додавали Pd/C (6,5 мг, 0,006 ммоль) та MeOH (3 мл). Застосовували балон з воднем та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Сиру суміш виливали на шар броунмілериту та промивали MeOH (30 мл), тоді концентрували та очищали колонковою хроматографією, застосовуючи 1-3% 7 Н NH₃/MeOH у CH₂Cl₂, отримуючи заголовну сполуку D1 як блідо-жовтий твердий продукт (33 мг, 61%). Дивись таблицю 1 ниж-

че стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД Е1: PF-04344803-14 (110636-0103-001) N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін ацетат



Інтермедіат Е1(i): Трет-бутил 3-[(5-флуор-2-вінілпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат

У покриті мембраною герметизовану тубу додавали трет-бутил 3-[(2-хлор-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат (2,00 г, 5,22 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолан (2,41 г, 15,7 ммоль), Na_2CO_3 (1,66 г, 15,7 ммоль) та адукт

дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II)-дихлорметан (850 мг, 1,04 ммоль), а потім ДМЕ (50 мл) та воду (12 мл). Реакційну суміш продували аргоном протягом 2 хвил., тоді поміщали у попередньо нагріту 100°C оливну баню та перемішували протягом 16 годин. Сиру реакційну суміш концентрували, тоді переносили у EtOAc (100 мл) та промивали водою (50 мл). EtOAc-розчин сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Очищення проводили колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи 1-10 % 7 N NH_3/MeOH у CH_2Cl_2 , отримуючи потрібну сполуку Е1(i) як оранжевий твердий матеріал (1,8 г, 91%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45 - 1,58 (m, 9 H), 1,65 - 1,78 (m, 6 H), 4,45 - 4,71 (m, 2 H), 5,58 - 5,71 (m, 1 H), 6,34 - 6,46 (m, 1 H), 6,68 - 6,82 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,12 - 8,32 (m, 1 H). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_2$ (M+H): 375. Знайд.: 375.

Інтермедіат Е1(ii): трет-бутил 3-[(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.

У продукту азотом колбу, що містить Е1(i) (1,71 г, 4,50 ммоль) додавали Pd/C (241 мг, 0,277 ммоль) та MeOH (30 мл). Застосовували балон з воднем та реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Сиру суміш виливали на шар бромнілмериту та промивали MeOH (75 мл), тоді концентрували. Темно-коричневий твердий матеріал розтирали у порошок з Et_2O (35 мл), отримуючи

заголовну сполуку Е1(ii) як білуватий твердий матеріал (1,02 г, 60%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,21 (t, $J=7,5$ Гц, 3 H), 1,40 - 1,49 (m, 9 H), 1,52 - 1,65 (m, 6 H), 2,60 - 2,87 (m, 2 H), 4,37 - 4,68 (m, 2 H), 8,01 - 8,55 (m, 1 H), 9,75 - 10,42 (m, 1 H), 11,60 - 12,54 (m, 1 H). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2$ (M+H): 377. Знайд.: 377.

Інтермедіат Е1(iii): 5-трет-бутил 1-етил 3-[(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1,5-дикарбоксилат

Розчин Е1(ii) (1,00 г, 2,66 ммоль) у ТГФ (40 мл) та ДІПЕА (858 мг, 6,64 ммоль) охолоджували у льодяній бані. Етилхлорформіат (317 мг, 2,92 ммоль) додавали та реакційну суміш гріли до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Реакцію гасили водою (50 мл) та екстрагували EtOAc (2 \times 100 мл). Комбіновані екстракти промивали розсолем (50 мл), тоді сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Очищення проводили колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи 0-40% EtOAc у CH_2Cl_2 , отримуючи заголовну сполуку Е1(iii) як жовтий твердий продукт (879 мг, 74%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,28 - 1,34 (m, 3 H), 1,47 (t, $J=7,2$ Гц, 3 H), 1,50 - 1,56 (m, 9 H), 1,79 - 1,90 (m, 6 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 4,45 - 4,56 (m, 2 H), 4,74 - 4,77 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,06 - 8,31 (m, 1 H). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_4$ (M+H): 449. Знайд.: 449.

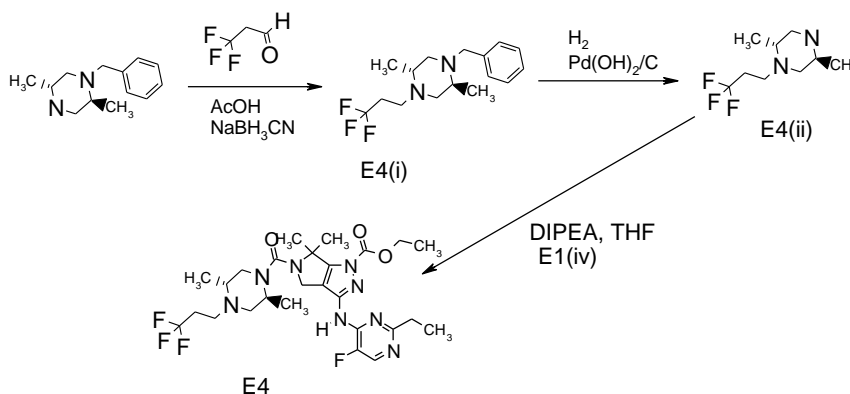
Інтермедіат Е1(iv): Етил 5-(хлоркарбоніл)-3-[(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилат

До суспензії Е1(iii) (879 мг, 1,96 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали HCl (10 мл, 4M у діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, тоді концентрували. Дигідрохлорид переносили у CH_2Cl_2 (40 мл) та додавали ДІПЕА (1,27 г, 9,8 ммоль), тоді реакційну суміш охолоджували до -78°C та трифосген (0,41 г, 1,37 ммоль) у розчині CH_2Cl_2 (10 мл) додавали

повільно лійкою протягом 15 хвил. Реакцію гасили при -78°C водою, тоді гріли до кімнатної температури. Суміш доводили до рН 8-9 NaHCO_3 та екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 15 мл). Комбіновані екстракти промивали розсолон (15 мл), тоді сушили, фільтрували та концентрували. Сирий матеріал очищали колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи 0-3% 7 Н NH_3/MeOH у CH_2Cl_2 , отримуючи заголовну сполуку E1(iv) як білий твердий матеріал (244 мг, 31%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,19 - 1,30 (m, 3 H), 1,32 - 1,42 (m, 3 H), 1,69 (s, 6 H), 2,67 - 2,95 (m, 2 H), 4,47 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 4,66 - 5,51 (m, 2 H), 8,27 - 8,76 (m, 1 H), 9,73 - 10,36 (m, 1 H). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClFN}_6\text{O}_3$ (M+H): 411. Знайд.: 411.

Приклад E1: PF-04344803-14 (110636-0103-001) N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-((2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл)карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін

ПРИКЛАД E4: 5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперазин-1-іл)карбоніл]-N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



Інтермедіат E4(i): (110671-0301) (2S,5R)-1-бензил-2,5-диметил-4-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперазин

До розчину (2S,5R)-1-бензил-2,5-диметилпіперазину (2,00 г, 7,21 ммоль) у ТГФ (10 мл), MeOH (10 мл) та TEA (1,0 мл) додавали 3,3,3-трифлуорпропіональдегід (1,62 г, 14,4 ммоль) та AcOH (0,826 мл, 14,4 ммоль), а потім натрію ціаноборогідрид (0,907 г, 14,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, тоді реакційну суміш гасили водою (15 мл), тоді робили основною NaHCO_3 та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали розсолон, сушили та концентрували у вакуумі, отримуючи білий порошок (2,0 г, 90%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{F}_3$ (M+H): 301. Знайд.: 301.

Інтермедіат E4(ii): (110671-0304) (2R,5S)-2,5-диметил-1-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперазин

До розчину E4(i) (1,90 г, 6,30 ммоль) у MeOH

іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін ацетат

До герметизованої туби додавали E1(iv) (200 мг, 0,487 ммоль), ДІПЕА (283 мг, 2,19 ммоль) та ТГФ (10 мл). Тубу поміщали у 90 °C оливну баню та гріли протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували, тоді переносили у MeOH (5 мл) та Et_3N (5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом ще 16 годин. Препаративну ВЕРХ проводили, застосовуючи 5-50% ACN (0,1% AcOH), отримуючи заголовну сполуку E1 як ацетат (61 мг, 26%). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ E2 та E3:

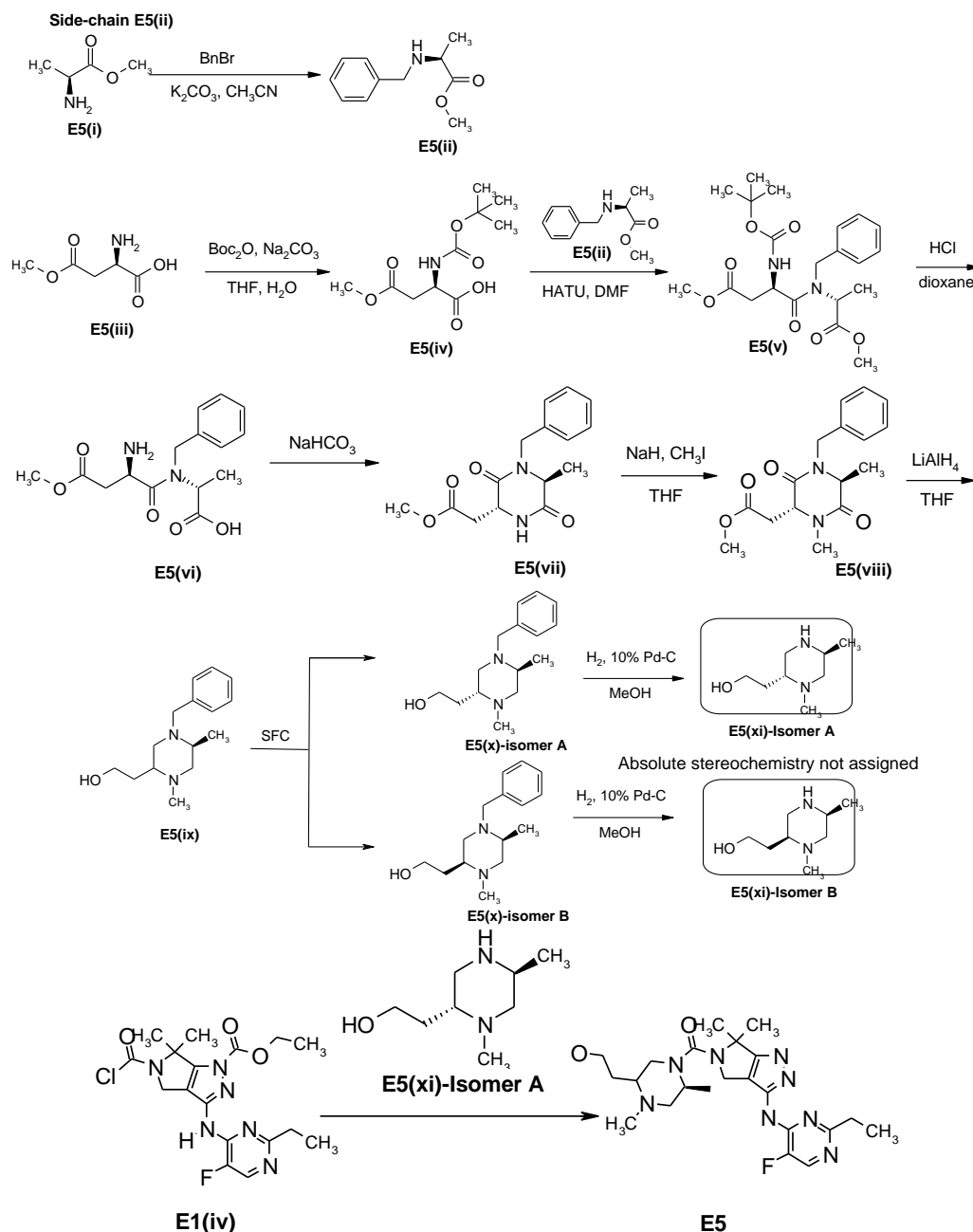
Приклади E2 та E3 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу E1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

(20 мл) додавали $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1,00 г, 7,10 ммоль). Суспензію вакуумували і знов заповнювали воднем (x 3) та перемішували протягом 15 годин під воднем. Суспензію фільтрували через броунмілерит, шар на фільтрі промивали CH_2Cl_2 , та фільтрат концентрували, отримуючи білий твердий матеріал (1,3 г, 96%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{F}_3$ (M+H): 211. Знайд.: 211.

Приклад E4: 5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперазин-1-іл)карбоніл]-N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін

Приклад E4 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу E1, за винятком того, що інтермедіат E4(ii) був замість (2R,5S)-1,2,5-триметилпіперазин гідрогенхлориду. Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД Е5: 2-((5S)-4-[[3-[(2-етил-5-флуорпиримидин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл]-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол



Бічний-ланцюг-E5(ii) ((S)-метил 2-(бензиламіно)пропаноат):

До суміші сполуки E5(i) (27,7 г, 0,2 моль) у CH₃CN (350 мл) при 0° додавали K₂CO₃ порціями, після чого додавали краплями BnBr (34,2 г, 0,2 моль) протягом 1 години. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. ТШХ (петролейний етер/ етилацетат=4/1) показала закінчення реакції. Реакцію гасили водою (500 мл), та екстрагували етилацетатом (400 мл×3). Комбіновані органічні шари сушили натрію сульфатом. Фільтрування та концентрація дали сирий продукт, котрий очищали колонковою хро-

матографією (елювали сумішшю петролейний етер/ етилацетат=50/1 - 4/1), отримуючи сполуку E5(ii) (15 г, 39%) як безбарвну рідину, ¹H ЯМР CDCl₃ 1,2 (d, 3H), 1,9 (bs, 1H), 3,3 (q, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 7,1-7,3 (m, 5H)

Інтермедіат E5(iv) ((R)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метокси-4-оксобутанова кислота):

До розчину при перемішуванні сполуки E5(iii) (73,5 г, 0,5 моль) у ТГФ (500 мл) та вод (500 мл) додавали Na₂CO₃ (106 г, 1 моль), а потім Boc₂O (120 г, 0,55 моль). Тоді суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (дихло-

рметан/метанол=10/1) показала закінчення реакції. Реакційну суміш концентрували, та залишок розчиняли у воді (200 мл), екстрагували етилацетатом (500 мл×2). Водний шар відокремлювали, та підкислювали 1N HCl до pH=5, екстрагували етилацетатом (500 мл×20). Комбіновані органічні шари сушили натрію сульфатом. Фільтрування та концентрація дали сполуку E5(iv) (75 г, 61%) як оливу.

¹H ЯМР CDCl₃ 1,4 (s, 9H), 2,8 (dd, 1H), 3,0 (dd, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 5,5 (d, 1H), 9,3 (br, 1H)

Інтермедіат E5(v) ((R)-метил 4-(бензил((R)-1-метокси-1-оксопропан-2-іл)аміно)-3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-оксобутаноат):

До розчину при перемішуванні сполуки E5(iv) (117,5 г, 0,475 моль) у ДМФ (1,5 л) додавали NMM (80,1 г, 0,792 моль), НАТУ (150,6 г, 0,396 моль) по черзі. Суміш перемішували при 0° протягом 30 хвилин, тоді сполуку додавали 9 (76,5 г, 0,396 моль) краплями. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (петролейний етер/ етилацетат=1/1) показала закінчення реакції. Реакційний розчин виливали у воду (1 л), та екстрагували етилацетатом (1 л×3). Комбіновані органічні шари промивали 1 N HCl (200 мл×2), водним NaHCO₃ (200 мл×2), розсолем (400 мл), сушили натрію сульфатом, та концентрували, отримуючи сполуку E5(v) (152 г, 91%) як оливу, котру застосували на наступному етапі без очистки.

Інтермедіат E5(vi) ((R)-2-((R)-2-аміно-N-бензил-4-метокси-4-оксобутанамідо)пропанова кислота):]

До розчину при перемішуванні сполуки E5(v) (152 г, 0,362 моль) у діоксані (200 мл) додавали HCl (г) у діоксані (1 л). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували, отримуючи сполуку E5(vi) (100 г, 94%) як оливу, котру застосували на наступному етапі без очистки.

Інтермедіат E5(vii) (метил 2-((2R,5S)-4-бензил-5-метил-3,6-діоксопіперазин-2-іл)ацетат):

Сполуку E5(vi) (110 г, 0,307 моль) розчиняли у дихлорметані/воді (1 л/500 мл). При перемішуванні, водн. NaHCO₃ додавали краплями до pH=9, тоді розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Дихлорметановий шар відокремлювали, та водний шар екстрагували дихлорметаном (300 мл×2). Комбіновані органічні шари сушили натрію сульфатом. Фільтрування та випарювання дали сполуку E5(vii) (95 г, 99%) як оливу, ¹H ЯМР CDCl₃ 1,3-1,4 (d, 3H), 2,7-2,8 (m, 1H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H), 7,7 (br, 1H)

Інтермедіат E5(viii) (метил 2-((2R,5S)-4-бензил-1,5-диметил-3,6-діоксопіперазин-2-іл)ацетат):

До розчину сполуки E5(vii) (1,45 г, 5 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали NaN (0,24 г, 5 ммоль) порціями при 0°C, Суміш перемішували протягом 20 хвилин, тоді додавали краплями CH₃I (0,85 г, 6 ммоль) у ТГФ (10 мл). Тоді суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. ТШХ (петролейний етер/ етилацетат=1/1) показала закінчення реакції. Реакційну суміш гасили водою (20 мл), та екстрагували етилацетатом (30 мл×2).

Комбіновані органічні шари сушили натрію сульфатом. Фільтрування та концентрація дали сирий продукт, котрий очищали колонковою хроматографією (елювали сумішшю петролейний етер/ етилацетат=5/1), отримуючи сполуку E5(viii) (0,7 г, 46%) як оливу, ¹H ЯМР CDCl₃ 1,4 (m, 3H), 2,9 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,5-3,7 (s, 3H), 3,8-4,1 (m, 2H), 4,2-4,4 (m, 1H), 5,1-5,3 (m, 1H), 7,1-7,3 (m 5H)

Інтермедіат E5(ix) (2-((5S)-4-бензил-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол):

До розчину сполуки E5(ix) (12 г, 0,04 ммоль) у ТГФ (250 мл) додавали LiAlH₄ (7,6 г, 0,2 моль) порціями при 0°C. Після додавання, реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 36 годин. ТШХ (дихлорметан/метанол=10/1) показала закінчення реакції. Реакцію гасили водою (5 мл), та суміш фільтрували, шар на фільтрі промивали етилацетатом кілька разів. Фільтрат промивали Na₂SO₄. Фільтрування та концентрація дали сирий продукт, котрий очищали колонковою хроматографією (елювали дихлорметан/метанол=100/1 - 10/1), отримуючи рацемічну сполуку E5(ix) (8,3 г, 84%) як оливу.

Інтермедіат E5(x) - Ізомери А та В: 2-((2R,5S)-4-бензил-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол та 2-((2S,5S)-4-бензил-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол

Рацемічну сполуку E5(ix) відокремлювали за допомогою НРХ, застосовуючи колонку AS-H (0,46 × 2,5 см × 5мкм) з 5%MeOH (0,025% ДЕА) та 95% CO₂ як рухомою фазою, отримуючи сполуки E5(x) - Ізомер А та В (5,2 г та 1,9 г відповідно). E5(x)-Ізомер А: ¹H ЯМР CDCl₃ 1,0 (d, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (dd, 1H), 2,7 (dd, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,2 (br, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H). E5(x)-Ізомер В: ¹H ЯМР CDCl₃ 1,0 (d, 3H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,2-2,7 (m, 9H), 3,2 (d, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,8 (br, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H).

Інтермедіати E5(xi) - Ізомери А та В: 2-((2R,5S)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол та 2-((2S,5S)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол

Суміш сполуки E5(x) - Ізомер А (5,2 г, 0,021 моль) та Pd/C (0,5 г) у MeOH (40 мл) або суміш сполуки E5(x)-Ізомер В (1,9 г, 7,7 ммоль) та Pd/C (0,2 г) у MeOH (40 мл) під тиском 50 фунт/кв.дюйм водно перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (дихлорметан/метанол=10/1) показала закінчення реакції. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували, отримуючи E5(xi)-Ізомер А (3,1 г, 94%) як білуватий твердий матеріал або E5(xi)-Ізомер В (1,2 г, 93%) як білуватий твердий матеріал. E5(xi)-Ізомер А: ¹H ЯМР CDCl₃ 1,0 (d, 3H) 1,8 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,4-3,1 (m, 9H), 3,8 (m, 2H). E5(xi)-Ізомер В: ¹H ЯМР CDCl₃ 1,0 (d, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,8 (t, 1H), 2,0-2,3 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H).

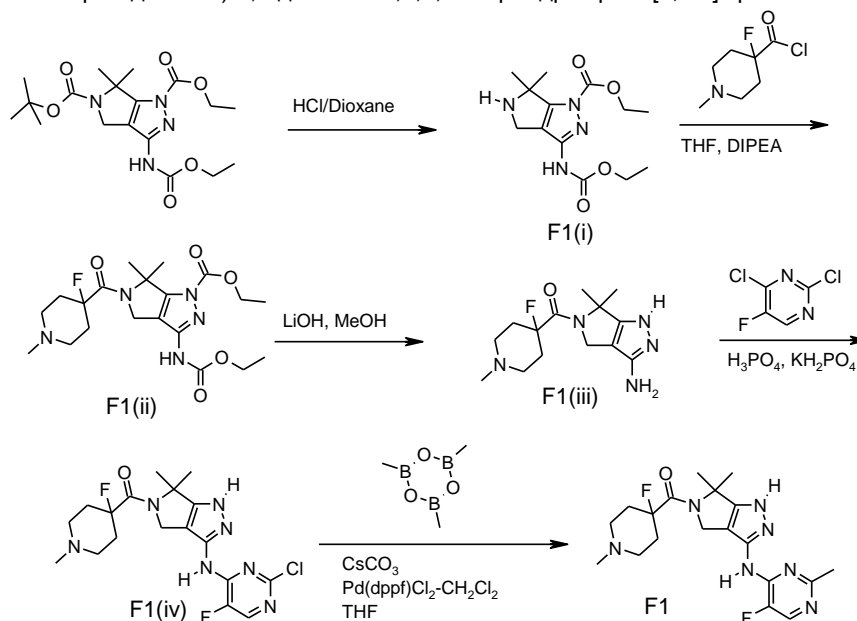
Приклад E5: 2-((5S)-4-[[3-[(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл]-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол

(PF4714502, 110636-0346) Isome33333333a

Заголовну сполуку отримували способом, аналогічним прикладу E1, за винятком того, що E5(xi) - Ізомер А був замість ((2R,5S)-1,2,5-

триметилпіперазину. Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД F1: (PF4334906, 110671-0173) 5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



Інтермедіат F1(i): E(110671-0160) тил 3-[(етоксикарбоніл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4Н)-карбоксилат.

До розчину 3-Етоксикарбоніламіно-6,6-диметил-4,6-дигідро-піроло[3,4-с]піразол-1,5-дикарбонової кислоти 5-трет-бутил-естеру 1-етил-естеру (5,69 г, 14,4 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл) додавали 4М HCl в 1,4-діоксані (20 мл). Розчин перемішували протягом 1 години, тоді летючі продукти видаляли у вакуумі, отримуючи потрібний продукт F1(i) як білий твердий матеріал (4,8 г, 91%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ (M+H): 297. Знайд.: 297.

Інтермедіат F1(ii): (110671-0162) Етил 3-[(етоксикарбоніл)аміно]-5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4Н)-карбоксилат.

У герметичну посудину додавали F1(i) 4,80 г, 16,2 ммоль), 4-флуор-1-метилпіперидин-4-карбонілхлорид (2,45 г, 13,6 ммоль), діізопропілетиламін (9,06 мл, 52,0 ммоль), та ТГФ (300 мл). Суспензію гріли при 80 °C протягом 15 годин. The летючі продукти видаляли у вакуумі, отримуючи потрібний продукт F1(ii) як коричневу пінку (5,6 г, 98%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{F}$ (M+H): 440. Знайд.: 440.

Інтермедіат F1(iii): (110671-0165) 5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

До мікрохвильової колби додавали F1(ii) (9,80 г, 22,0 ммоль) у розчині MeOH (35 мл) та LiOH (2,14 г, 89,2 ммоль). Реакційну суміш гріли при 110 °C у мікрохвильовці протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, отримуючи потрібний продукт F1(iii) як кремову пінку (4,4 г, 67%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OF}$ (M+H): 296.

Знайд.: 296.

Інтермедіат F1(iv): (110671-0168) N-(2-хлор-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

До розчину F1(iii) (1,40 г, 4,74 ммоль) та 2,4-дихлор-5-флуор піримідину (0,791 г, 4,74 ммоль) у DMF (10 мл) додавали калію дигідрогенфосфат (0,645 г, 4,74 ммоль), а потім H_3PO_4 (0,0929 г, 0,948 ммоль). Реакційну суміш гріли до 95 °C протягом 15 годин. Сиру реакційну суміш охолоджували до 22 °C, тоді виливали в охолоджений льодом NaHCO_3 (насич., водн.) (100 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 50 мл) та комбіновані органічні шари промивали розсолем (2 × 50 мл), сушили безводним магнезію сульфатом, та концентрували, отримуючи потрібний продукт F1(iv) як коричневий твердий матеріал (0,633 г, 31%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OF}_2\text{Cl}$ (M+H): 426. Знайд.: 426.

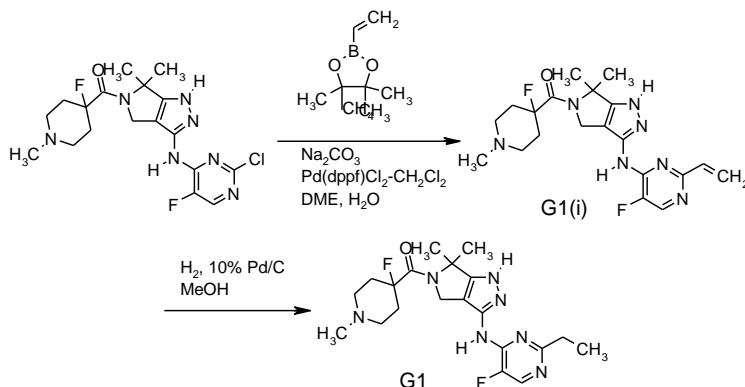
Приклад F1: (PF4334906, 110671-0173) 5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

У герметичну посудину додавали F1(iv) (0,225 г, 0,528 ммоль), триметилбороксин (1,47 мл, 10,6 ммоль), цезію карбонат (3,44 г, 10,6 ммоль), адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II)-дихлорметан (0,0647 г, 0,0792 ммоль), H_2O (0,8 мл), та ТГФ (8,0 мл). Суспензію продували аргонном протягом 2 хвил, тоді попередньо нагрівали при 100 °C протягом 15 годин. Охолоджений розчин фільтрували для видалення нерозчинних твердих продуктів, концентрували, та знов розчиняли у MeOH . Препаративна ВЕРХ, застосовуючи 20-

60% ACN/H₂O (0,1% AcOH) дала потрібний продукт F1 як білий твердий матеріал (0,020 г, 9,3%).

Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД G1: (PF4334907, 110671-0175) N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.



Інтермедіат G1(i): (110671-0172) 5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-N-(5-флуор-2-вінілпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

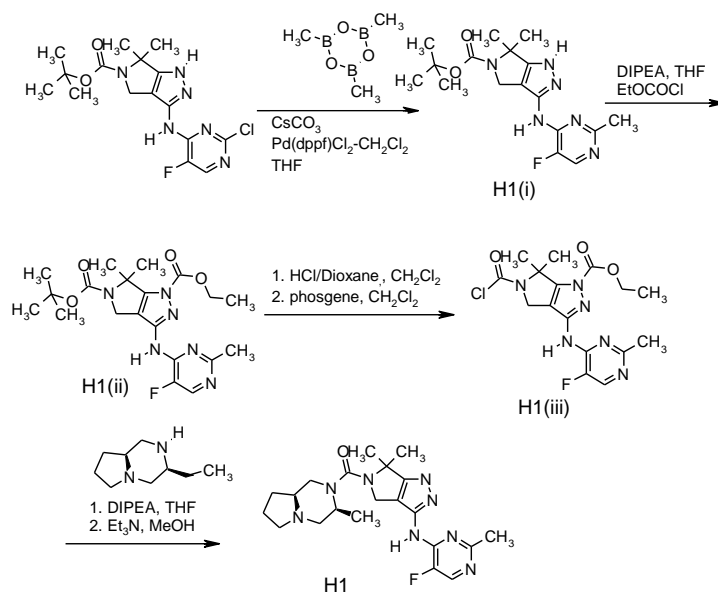
У герметичну посудину додавали вихідний матеріал [3-(2-Хлор-5-флуор-піримідин-4-іламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піразол-5-іл]-(4-флуор-1-метил-піперидин-4-іл)-метанон (0,375 г, 0,881 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2 діоксaborolan (0,407 г, 2,64 ммоль), Na₂CO₃ (0,280 г, 2,64 ммоль) та адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II)-дихлорметан (0,144 г, 0,176 ммоль), а потім ДМЕ (10 мл) та воду (2 мл). Реакційну суміш продували аргонном протягом 2 хвил, тоді попередньо нагрівали до 100 °C протягом 15 годин. Летючі продукти видаляли у вакуумі та залишок знов розчиняли у EtOAc (15 мл). Органічний шар промивали водою (10 мл), сушили MgSO₄, фільтрували, та концент-

рували, отримуючи потрібний продукт G1(i) як коричневу пінку (0,35 г, 95%). Мас-спектр: Розрах. для C₂₀H₂₆N₇OF₂ (M+H): 418. Знайд.: 418.

Приклад G1: (PF4334907, 110671-0175) N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

До розчину вихідного матеріалу (0,413 г, 0,989 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали 10% паладію на вугіллі (0,0400 г, 0,380 ммоль). Суспензію вакуумували/знов заповнювали воднем 3 рази та перемішували протягом 15 годин під воднем. Суспензію фільтрували через броунмілерит, шар на фільтрі промивали CH₂Cl₂, та фільтрат концентрували. Препаративна ВЕРХ дала потрібний продукт G1 як білий твердий матеріал (0,018 г, 4,4%). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД H1: (PF4335033, 110671-0176) N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-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-амін



Інтермедіат Н1(i): (110671-0166) трет-бутил 3-[(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксилат.

У герметичну посудину додавали 3-(2-Хлор-5-флуор-піримідин-4-іламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піразол-5-карбонової кислоти трет-бутил-естер (1,50 г, 3,90 ммоль), триметилбороксин (10,9 мл, 78,4 ммоль), цезію карбонат (25,5 г, 78,4 ммоль), адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II)-дихлорметан (0,480 г, 0,588 ммоль), Н₂О (6 мл), та ТГФ (60 мл). Суспензію продували аргоном протягом 2 хвил, тоді гріли при 100 °С протягом 15 годин. Охолоджений розчин фільтрували для видалення нерозчинних твердих продуктів. Очистка колонковою хроматографією на силікагелі, застосовуючи 0-10% аміак-метанол у СН₂Cl₂ дала потрібний продукт Н1(i) як коричневий твердий матеріал (0,80 г, 56%). ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,41 (s, 9 H) 1,57 (s, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 4,43 - 4,58 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 12,34 (s, 1 H). Мас-спектр: Розрах. для C₁₇H₂₄N₆O₂F (M+H): 363. Знайд.: 363.

Інтермедіат Н1(ii): (110671-0170) 5-трет-бутил 1-етил 3-[(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1,5-дикарбоксилат.

При 0 °С до розчину Н1(i) (0,800 г, 2,21 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали NaH (60% дисперсія у мінеральній оліві, 0,124 г, 3,09 ммоль). Розчин перемішували при 0 °С протягом 10 хвил, тоді додавали етилхлорформіат (0,421 мл, 4,41 ммоль). Розчин гріли до 22 °С та перемішували протягом 15 годин. Реакцію гасили NH₄Cl (насич., водн.) (10 мл) та водний шар екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Комбіновані органічні шари промивали розсолем (1 × 20 мл), сушили MgSO₄ та концентрували, отримуючи потрібний продукт Н1(ii) як коричневий твердий матеріал (0,92 г, 96%). Мас-спектр: Розрах. для C₂₀H₂₈N₆O₄F (M+H): 435. Знайд.: 435.

Інтермедіат Н1(iii): E(110671-0171 & 110671-0174) тил 5-(хлоркарбоніл)-3-[(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4Н)-карбоксилат.

До розчину Н1(ii) (0,919 г, 2,12 ммоль) у СН₂Cl₂ (5 мл) додавали 4М HCl у діоксані (10 мл). Розчин перемішували протягом 1 години, концентрували у вакуумі, та знов розчиняли у СН₂Cl₂ (40 мл) та діізопропілетиламіні (1,67 мл, 9,58 ммоль). Розчин охолоджували до -78 °С та додавали краплями протягом 30 хвил трифосген (0,569 г, 1,92 ммоль) у СН₂Cl₂ (10 мл). Реакцію гасили Н₂О (10 мл), гріли до 22 °С, та робили рН 8-9 NaHCO₃. Водний шар екстрагували СН₂Cl₂ (2 × 30 мл) та комбіновані органічні шари промивали розсолем (1 × 30 мл), сушили MgSO₄, та концентрували, отримуючи потрібний продукт Н1(iii) як коричневий твердий матеріал (0,49 г, 46%). Мас-спектр: Розрах. для C₁₆H₁₉ClN₆O₄F (M+H): 397. Знайд.: 397.

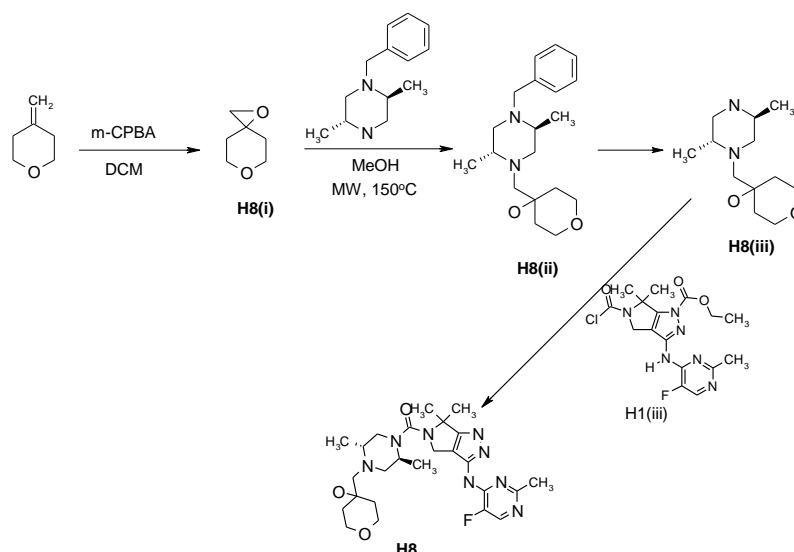
Приклад Н1: (PF4335033, 110671-0176) N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[3S,8aS]-3-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1Н)-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

У герметичну посудину додавали Н1(iii) (0,244 г, 0,615 ммоль), (3S,8aS)-3-метилоктагідропіроло[1,2-а]піразин (0,0862 г, 0,615 ммоль), діізопропілетиламін (0,428 мл, 2,46 ммоль), та ТГФ (5 мл). Суспензію перемішували при 90 °С протягом 2 годин. Летючі продукти видаляли у вакуумі та залишок знов розчиняли у MeOH (10 мл). Триетиламін (5 мл) додавали та розчин перемішували протягом 15 годин. Препаративна ВЕРХ, застосовуючи 20-60% ACN/H₂O (0,1% AcOH) дала потрібний продукт Н1 як білий твердий матеріал (0,12 г, 38%).

ПРИКЛАДИ Н2 - Н7:

Приклади Н2 - Н7 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу Н1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

ПРИКЛАД Н8: 4-[[[(2R,5S)-4-[[3-[(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл]-2,5-диметилпіперазин-1-іл]метил]тетрагідро-2H-піран-4-ол



Інтермедіат Н8(i): 1,6-діоксаспіро[2,5]октан

Розчин 4-метилтетрагідро-2H-пірану (1,00 г, 10,2 ммоль) у CH_2Cl_2 (30 мл) поміщали у льодяну баню, тоді мета-хлорпероксибензойну кислоту (2,46 г, 14,3 ммоль) додавали у три порції. Реакційну суміш повільно гріли до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин, тоді гасили 10% NaOH (водн) (10 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (2×15 мл). Комбіновані екстракти сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували, отримуючи інтермедіат Н8(i) як прозору оливу (607 мг, 52%).

Інтермедіат Н8(ii) (4-(((2R,5S)-4-бензил-2,5-диметилпіперазин-1-іл)метил)-тетрагідро-2H-піран-4-ол):

До мікрохвильової колби додавали Н8 (i) (259 мг, 2,3 ммоль) та (2S,5R)-1-бензил-2,5-диметилпіперазин (464 мг, 2,3 ммоль) та 5 мл MeOH . Колбу гріли до 150°C протягом 2 годин у мікрохвильовці. Сиру реакційну суміш концентрували, отримуючи інтермедіат Н8(ii) (723 мг, 100%)

Інтермедіат Н8(iii) 4-[[[(2R,5S)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]метил]тетрагідро-2H-піран-4-ол

До розчину Н8(ii) (723 мг, 2,3 ммоль) у MeOH

(15 мл) додавали Pd/C (72 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш піддавали вакуумуванню-заповненню ($3 \times$) воднем, тоді реакцію проводили під атмосферою водню протягом ночі. Суміш після завершення реакції фільтрували через шар броунмілериту, промивали CH_2Cl_2 та MeOH , тоді концентрували, отримуючи заголовну сполуку (500 мг, 97%) як жовто-оранжевий напівтвердий матеріал Н8(iii).

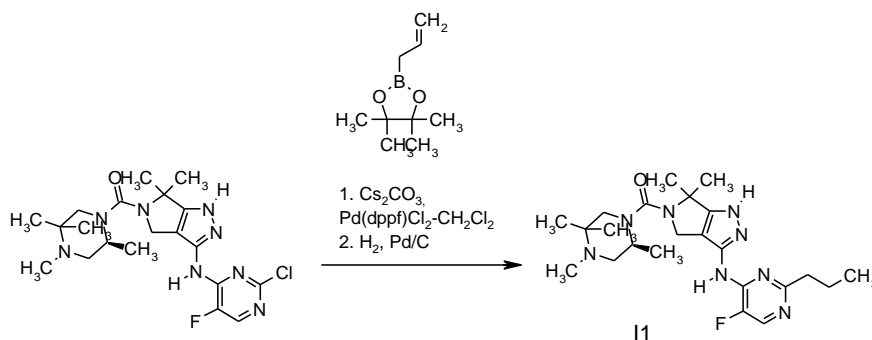
Приклад Н8: (PF4685184, 110636-0323) 4-[[[(2R,5S)-4-[[3-[(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл]-2,5-диметилпіперазин-1-іл]метил]-тетрагідро-2H-піран-4-ол.

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу Н1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ Н9 -Н10:

Приклади Н9 та Н10 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу Н1, за винятком того, що Е5(xi)-Ізомери А та В, відповідно, були замість (3S,8aS)-3-метилоктагідропіроло[1,2-a]піразину. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

ПРИКЛАД І1: (PF4351048, 110671-0227) N-(5-флуор-2-пропілпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.



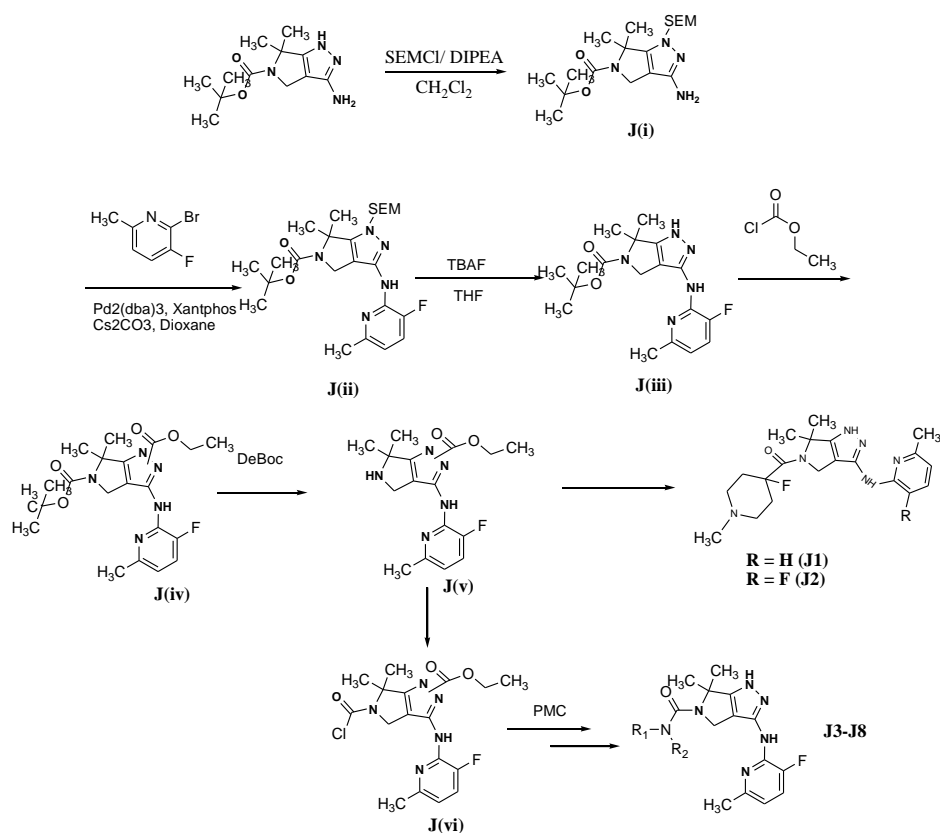
У герметичну посудину додавали [3-(2-Хлор-5-флуор-піримідин-4-іламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піразол-5-іл]-((S)-2,4,5,5-тетраметил-піперазин-1-іл)-метанон (0,150 г, 0,330 ммоль), 2-аліл-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,12 г, 6,66 ммоль), цезію карбонат (0,543 г, 1,66 ммоль), адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II)-дихлорметан (0,0408 г, 0,0498 ммоль), H₂O (0,3 мл), та ТГФ (3 мл). Суспензію продували аргонном протягом 2 хвил, тоді перемішували при 100 °С протягом 15 годин. Охолоджений розчин фільтрували для видалення нерозчинних твердих продуктів та летючі продукти видаляли у вакуумі. Зали-

шок знов розчиняли у MeOH (5 мл) та додавали 10% паладію на вугіллі (0,0400 г, 0,380 ммоль). Суспензію вакуумували та знов заповнювали воднем 3 рази та перемішували протягом 15 годин під воднем. Суспензію фільтрували через броунмілерит, шар на фільтрі промивали CH₂Cl₂, та фільтрат концентрували. Препаративна ВЕРХ дала потрібний продукт I1 як білий твердий матеріал (0,025 г, 14%).

ПРИКЛАД I2:

Приклад I2 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу I1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ J1-J8:



Інтермедіат J(i): трет-бутил 3-аміно-6,6-диметил-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксилат.

До суспензії трет-бутил 3-аміно-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксилату (8,5 г, 33,9 ммоль) та діізопропілетиламіну (18 мл, 3,0 еквів) у дихлорметані (200 мл) додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (6,0 мл, 1,0 еквів) краплями при 0 °С під азотом. Суміш перемішували при 0 °С під азотом протягом 2 годин, тоді гріли до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували та очищали колонковою хроматографією, отримуючи заголовну сполуку J(i) як білий твердий матеріал (2,27 г, 18%). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄): δ м.д. 0,81 - 0,97 (m, 2 H) 1,45 - 1,59 (m, 9

H) 1,72 (d, J=5,29 Гц, 13 H) 3,53 - 3,67 (m, 2 H) 4,26 (d, J=7,55 Гц, 2 H) 5,17 (s, 2 H). 2D-NOESY ЯМР показував протон при 5,17 млн⁻¹ є пов'язаним з протоном при 1,72 млн⁻¹.

00110132-00Інтермедіат J(ii): трет-бутил 3-[(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1Н)-карбоксилат.

До колби з холодильником додавали J(i) (4,7 г, 12,3 ммоль), цезію карбонат (8,0 г, 25 ммоль), 2-бром-3-флуор-піколін (2,6 г, 14 ммоль), Pd₂(dba)₃ (600 мг, 0,6 ммоль, 10 моль% Pd), ксантфос (700 мг, 1,2 ммоль, 10 моль%) та 1,4 діоксан (150 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвил під азотом. Тоді як суміш перемішували, додавали дегазовану воду (50) мл. Суміш гріли при 100°C

протягом 16 годин під азотом, тоді випарювали 4/5 об'єму розчиннику. Воду вводили та суміш екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Комбіновані неорганічні матеріали промивали водою та насиченим водним натрію хлоридом, сушили (безводним натрію сульфатом), фільтрували, концентрували та очищали колонковою хроматографією, отримуючи заголовну сполуку J(ii) як білий твердий матеріал (2,9 г, 48%).

Інтермедіат J(iii): трет-бутил 3-[(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.

До розчину J(ii) (2,9 г, 5,9 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали TBAF (7,7 г, 29,5 ммоль, 5 еквів). Реакційну суміш гріли при 70 °C протягом 16 годин, тоді випарювали 4/5 об'єму розчиннику. Воду вводили та суміш двічі екстрагували етилацетатом. Комбіновані неорганічні матеріали промивали водою та насиченим водним натрію хлоридом, сушили (безводним натрію сульфатом), фільтрували, концентрували та очищали колонковою хроматографією, отримуючи заголовну сполуку J(iii) як білий твердий матеріал (1,6 г, 76%). PX-MC (API-ES, M+H⁺): 362.

Інтермедіат J(iv): Етилацетат-трет-бутил 3-[(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.

Розчин карбоетоксихлориду (0,58 г, 5,35 ммоль, 1,2 еквів.) у ТГФ (5 мл) додавали повільно до суспензії суміші J(iii) (1,6 г, 4,46 ммоль) та ДІПЕА (3,9 мл, 5 еквів) у ТГФ (80 мл) при 0 °C під азотом. Реакційну суміш тримали при 0 °C протягом 2 годин, тоді гріли до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували та очищали колонковою хроматографією, отримуючи заголовну сполуку J(iv) як білий твердий матеріал (627 мг, 35%).

Інтермедіат J(v): Етилацетат-N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

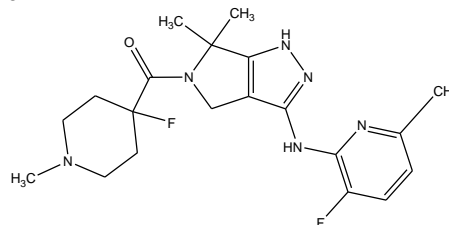
До прозорого розчину J(iv) (627 мг, 1,45 ммоль) у діоксані (10 мл), додавали 4M HCl у діоксані (10,8 мл, 30 еквів). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Випарювали розчинник та летючі матеріали, сушили у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку J(v) як гідрохлорид.

Інтермедіат J(vi) (придатний для прикладів J3-J6): Етилацетат 3-[(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбонілхлориду.

До прозорого розчину трифосгену (472 мг, 1,59 ммоль) у ДХМ, ДІПЕА (1,26 мл, 7,23 ммоль) додавали краплями під азотом при 0 °C. Суспензію сирого продукту J(v) (489 мг, 1,27 ммоль) у ДХМ (20 мл) додавали краплями. Реакційну суміш гріли до кімнатної температури повільно та перемішували при кімнатній температурі під азотом протягом ночі. Випарювали розчинник та летючі матеріали, сушили у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку J(vi) як гідрохлорид. Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

PF-04324823 (00110132-0071)

ПРИКЛАД J1: 5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін

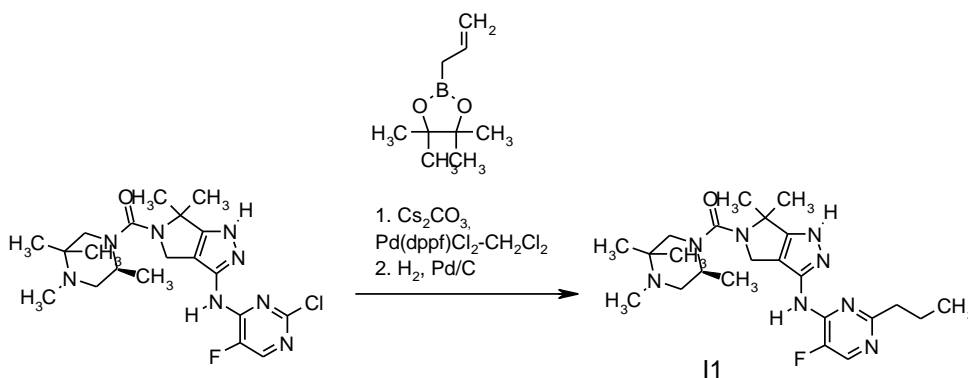


Розчин J(v) (68 мг, 0,17 ммоль), 4-флуор-1-метилпіперидин-4-карбонілхлориду (74,2 мг, 2 еквів), та ДІПЕА (0,18 мл) у ТГФ (10 мл) гріли до 70°C протягом 16 годин. ТГФ концентрували. Реакційну суміш розчиняли у CH₃OH (10 мл) та Et₃N (5 мл), тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ (0,1% HOAc як буфер), отримуючи заголовну сполуку J1 як твердий матеріал (80 мг, 20 виходу). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ J2-J8:

Приклади J2 - J8 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу J1, з прикладами J3 - J8, похідними з інтермедіату J(vi), як описано у схемах. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

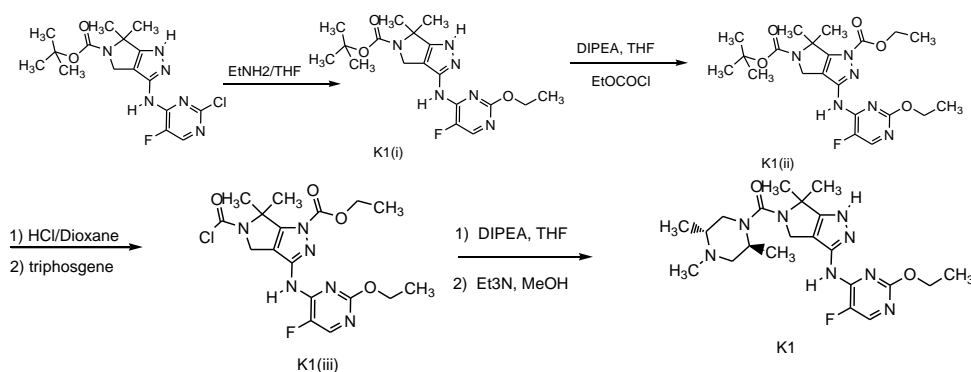
ПРИКЛАД J9: N-[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-[[[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



Приклад J9 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладам J1 - J8, за винятком A1(iv) замість J(i). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ J10 - J16:

ПРИКЛАД K1: N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



Інтермедіат K1(i): трет-бутил 3-[(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.

Свіжий розчин натрію етоксиду отримували розчинюванням 7 г натрію у 140 мл безводного етанолу. 12 мікрохвильових колб Biotage 20 мл, з магнітною мішалкою, завантажували 1,2 г хлориду (загалом 14,4 г, 38 ммоль). До кожної колби додавали 10 мл вищезгаданого розчину натрію етоксиду, а потім 5 мл безводного етанолу. Колби герметизували та обробляли порціями, застосовуючи мікрохвильову шафу Biotage Initiator. Кожну реакційну суміш гріли до 160°C протягом 10 хвилин. Після охолодження реакційні колби відкривали (закінчення реакції показано РХ-МС), та вміст комбінували. Кожну колбу промивали 5 мл етанолу, та 10 мл води (твердий осад осідає на дно), та промивки комбінували вмістом колб. Етанол видаляли у вакуумі, та водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 150 мл). Органічні екстракти сушили натрію сульфатом, та розчинник видаляли у вакуумі, отримуючи продукт як біло-жовтий твердий продукт (14,1 г, 96%). Це було достатньо чистим для застосування безпосередньо на наступному етапі.

Зауваження: Нагрівання під зворотним тиском протягом часу (18 годин) не досягло перетворення. Застосування герметизованої туби не було невдалим. Мікрохвильове нагрівання при 140°C протягом 10 хвилин призводить до 60% перетворення за РХ-МС.

Інтермедіат K1(ii): 5-трет-бутил 1-етил 3-[(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1,5-дикарбоксилат.

До розчину K1(i) (175 мг, 0,44 ммоль) у метиленхлориді додавали триетиламін (0,07 мл, 1,2 екв), а потім етилхлорформат (0,04 мл, 1,0 екв). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, розчинник видаляли у вакуумі та залишок розподіляли між метиленхлоридом та водою. Органічний шар відокремлювали, тоді концентрували до жовтого твердого продукту K1(ii),

Приклади J10 - J16 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу J9. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

котрий не очищали.

Інтермедіат K1(iii): Етил 5-(хлоркарбоніл)-3-[(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилат.

До розчину K1(ii) (170 мг, 0,36 ммоль) у 6 мл сухого діоксану додавали 1 мл 4M HCl у діоксані. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 48 годин, розчинник видаляли у вакуумі та білий твердий залишок сушили протягом кількох годин у високому вакуумі та не очищали. Реакцію з трифосгеном проводили, застосовуючи той же спосіб як в отриманні інтермедіату E1(iv) ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 1,38 - 1,43 (3 H, m), 1,49 - 1,54 (3 H, m), 1,78 - 1,86 (6 H, m), 4,32 - 4,42 (2 H, m), 4,61 (2 H, qd, J=7,13, 1,26 Гц), 5,17 (2 H, d, J=59,42 Гц), 8,08 (1 H, t, J=2,39 Гц), 10,27 (1 H, d, J=9,57 Гц). РХ-МС (M+H)⁺ 427,1

Приклад K1: N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

До розчину K1 (iii) (70 мг, 0,16 ммоль) у тетрагідрофурані (4 мл) додавали (2R,5S)-1,2,5-триметилпіперазин гідрогенхлорид (108 мг, 4 екв) та діізопропілетиламін (0,15 мл, 6,8 екв). Утворену суміш гріли у герметизованій тубі при 80 °C протягом 16 годин, тоді охолоджували до температури доквілля. До сирі реакційної суміші додавали одну гранулу натрію гідроксид у 2 мл метанолу та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали зворотнот-фазовою ВЕРХ, застосовуючи градієнт 15% - 35% ацетонітрилу у воді (модифікатор 0,1% оцтова кислота) протягом 25 хвилин. Протягом ночі ліофілізація дала заголовну сполуку K1 як білий твердий порошок (37 мг, 44%). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ K2 - K19:

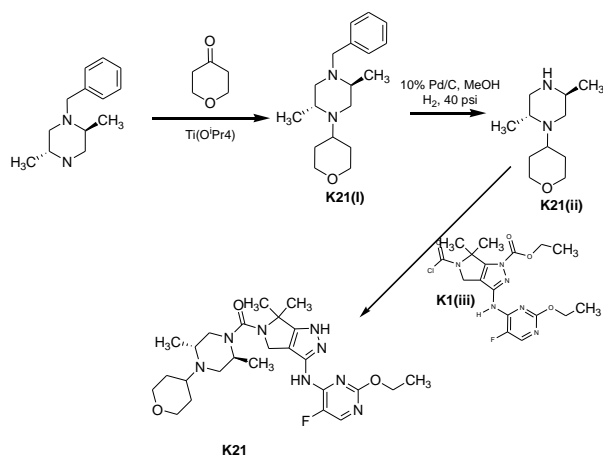
Приклади K2 - K19 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу K1. Дивись таблицю

1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

ПРИКЛАД K20: N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[[[(3S,8aS)-3-ізопропілгексагідропіроло[1,2-a]піразин-2(1H)-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін

Приклад K20 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу K1, за винятком того, що E4(ii) був замість (2R, 5S)-1,2,5-триметилпіперазин гідрогенхлориду. Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД K21: 5-[[[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



Інтермедіат K21(i): (2S,5R)-1-бензил-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин.

До суміші (2S,5R)-1-бензил-2,5-диметилпіперазину (11,0 г, 53,8 ммоль) та тетрагідро-4H-піран-4-ону (5,39 г, 53,8 ммоль) при 0°C додавали Ti(IV) ізопропоксид (19,2 мл, 67,3 ммоль). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та отримували оранжеву суспензію. До суспензії додавали EtOH (25 мл) та NaCNBH3 (4,27 г, 64,6 ммоль, 1,20 екв). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш тоді гасили водою (5,0 мл) та утворювався жовтий твердий продукт. Суспензію розріджували EtOAc (400 мл) та фільтрували. Фільтрат концентрували під зменшеним тиском. Залишок знов розріджували EtOAc (500 мл), сушили натрію сульфатом, та фільтрували. Фільтрат збирали та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи жовту оливу. Оливу розріджували у ТГФ (400 мл) та PS-ізоціанат додавали для видалення вторинного аміну. Суспензію фільтрували та фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією, застосовуючи 50:5:1 CHCl₃/MeOH/Et₃N, отримуючи потрібну сполуку як жовту оливу (13,0 г, 84%)

Інтермедіат K21(ii): (2R,5S)-2,5-диметил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин. (2S,5R)-1-бензил-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин (13,0 г, 45,1 ммоль) розчиняли у MeOH (500 мл).

Розчин додавали у струшувач, котрий перед цим завантажували вологим 10 % Pd/C. Гідрован-

ня проводили у струшувачі при тиску водню 40 фунт/кв.дюйм. Реакція завершувалася через 12 годин. Реакційну суміш фільтрували через бромнітрат та фільтрат концентрували, отримуючи потрібну сполуку (9,0 г, 100%). ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 1,02 (d, J=3,58 Гц, 3 H), 1,04 (d, J=3,39 Гц, 3 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 1,58 (dd, J=8,57, 3,67 Гц, 2 H), 1,78 - 1,98 (m, 2 H), 2,44 - 2,67 (m, 2 H), 2,73 - 2,85 (m, 2 H), 2,85 - 2,94 (m, 1 H), 3,00 - 3,15 (m, 1 H), 3,25 - 3,37 (m, 1 H), 3,37 - 3,49 (m, 1 H), 4,03 (dd, J=6,97, 5,46 Гц, 2 H).

Приклад K21: (PF4644908, 110671-0497) 5-[[[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін

Заголовну сполуку отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу K1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

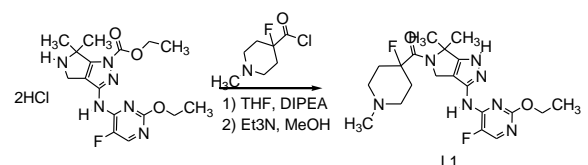
ПРИКЛАД K22: 4-[[[(2R,5S)-4-[[[(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл]-2,5-диметилпіперазин-1-іл)метил]тетрагідро-2H-піран-4-ол

Приклад K22 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу K1, за винятком того, що H8(iii) був замість (2R, 5S)-1,2,5-триметилпіперазину. Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ K23-K26:

Приклади K23 та K24 отримували способом, описаним у прикладі K1, за винятком того, що E5(xi)-Ізомери А та В, відповідно, були замість (2R,5S)-1,2,5-триметилпіперазину. Приклади K25 та K26 також отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу K1, за винятком того, що E5(xi) - Ізомери А та В, відповідно, були замість (2R,5S)-1,2,5-триметилпіперазину та натрію метоксид був замість натрію етоксиду. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

ПРИКЛАД L1: N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[[[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



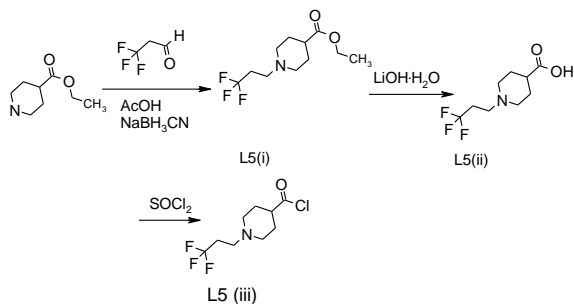
До розчину етил 3-[(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилат дигідрогенхлориду (120 мг, 0,27 ммоль) у 15 мл ТГФ, що містить діізопропілетиламін (0,23 мл, 4 екв) додавали 5 мл ТГФ-суспензії 4-флуор-1-метилпіперидин-4-карбонілхлориду (128 мг, 2,6 екв). Після нагрівання протягом 5 годин при 65°C, реакційну суміш концентрували до сухого стану та не очищали. До розчину етил 3-[(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-5-[[[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилату у метанолі додавали 2 мл 10% натрію гідроксиду у

метанолі. Після видалення розчинника у вакуумі, залишок очищали як у прикладі K1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ L2 - L4:

Приклади L2 - L4 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу L1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

ПРИКЛАД L5: N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[1-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперидин-4-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



Інтермедіат L5(i): (110671-0234) етил 1-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперидин-4-карбоксилат.

До розчину етил ізоніпекотату (3,00 г, 19,1 ммоль) у ТГФ (20 мл) та MeOH (20 мл) додавали 3,3,3-трифлуорпропіональдегід (2,14 г, 19,1 ммоль) та AcOH (1,09 мл, 19,1 ммоль), а потім натрію ціаноборогідрид (1,20 г, 19,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвил., тоді реакційну суміш гасили водою (15 мл), тоді робили основною NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали розсолем, сушили та концентрували у вакуумі, отримуючи білий порошок (3,3 г, 68%). Мас-спектр: Розрах. для C₁₁H₁₉NF₃O₂ (M+H): 254. Знайд.: 254.

Інтермедіат L5(ii):

(110671-0236) 1-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперидин-4-карбонова кислота

До розчину етил 1-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперидин-4-карбоксилату (3,30 г, 13,0 ммоль) у ТГФ (40 мл) та MeOH (40 мл) додавали LiOH·H₂O (1,64 г, 39,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 годин, тоді розчин фільтрували для видалення нерозчинних твердих продуктів та фільтрат концентрували. Утворений матеріал розріджували водою (10 мл), доводили до pH 5 HCl (конц), тоді концентрували у вакуумі, отримуючи білий твердий матеріал (2,9 г, 150%). Мас-спектр: Розрах. для C₉H₁₅NF₃O₂ (M+H): 226. Знайд.: 226.

Інтермедіат L5(iii): (110671-0241) 1-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперидин-4-карбонілхлорид.

Суспензію 1-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперидин-4-карбонової кислоти (4,40 г, 20,0 ммоль) у тіонілхлориді (20 мл) гріли до 80°C протягом 15 годин. Розчин охолоджували та концентрували у вакуумі, отримуючи коричневий піну (3,0 г, 68%).

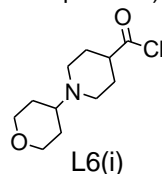
Приклад L5: N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[1-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперидин-4-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін

Заголовну сполуку L5 отримували, застосову-

ючи способи, аналогічні отриманню прикладу L1, за винятком того, що 4-флуор-1-метилпіперидин-4-карбонілхлорид було заміщено інтермедіат L5(iii). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД L6: N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

Інтермедіат L6(i): (110636-0119) (1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-карбонілхлорид



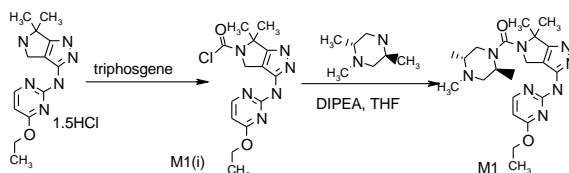
L6(i)

Інтермедіат L6(i) отримували, застосовуючи способи, аналогічні інтермедіату L5, за винятком того, що тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегід був замість 3,3,3-трифлуорпропіональдегіду.

Приклад L6: N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін

Заголовну сполуку L6 отримували, застосовуючи способи, аналогічні L1, за винятком того, що 4-флуор-1-метилпіперидин-4-карбонілхлорид було заміщено інтермедіатом L6(i). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД M1: (PF4484670, 110671-0332) N-(4-етоксипіримідин-2-іл)-6,6-диметил-5-[[2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін



Інтермедіат M1(i): (110671-0331) 3-[(4-етоксипіримідин-2-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбонілхлорид.

До -78°C розчину N-(4-етоксипіримідин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін гідрогенхлориду (0,300 г, 1,09 ммоль) у CH₂Cl₂ (15 мл) та діізопропілетиламіну (0,952 мл, 5,47 ммоль) додавали трифосген (0,227 г, 0,766 ммоль) у CH₂Cl₂ (5 мл) краплями протягом 10 хвил. Реакційну суміш гасили H₂O (10 мл), гріли до 22°C, та робили pH 8-9 NaHCO₃. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 30 мл) та комбіновані органічні шари промивали розсолем (1 × 30 мл), сушили MgSO₄, та концентрували, отримуючи потрібний продукт M1(i) як коричневий твердий матеріал (0,35 г, 95%). Мас-спектр: Розрах. для C₁₄H₁₈ClN₆O₂ (M+H): 337. Знайд.: 337.

Приклад M1: N-(4-етоксипіримідин-2-іл)-6,6-диметил-5-[[2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

До розчину M1(i) (0,350 г, 1,04 ммоль) у ТГФ (4

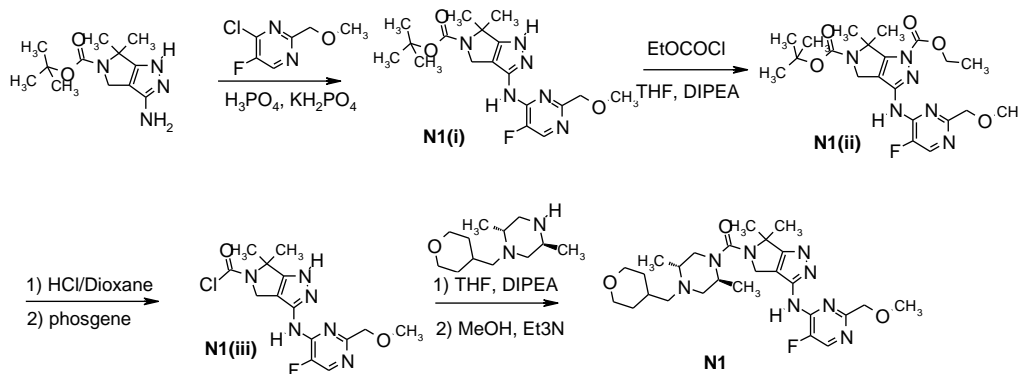
мл) додавали (2R,5S)-1,2,5-триметилпіперазин гідрогенхлорид (0,133 г, 1,04 ммоль) та ДІПЕА (0,905 мл, 5,20 ммоль). Розчин гріли до 90°C у герметизованій тубі протягом ночі. Охолоджений розчин фільтрували для видалення нерозчинних твердих продуктів, концентрували, та знов розчиняли у ДМСО. Препаративна ВЕРХ дала потрібний продукт М1 як білий твердий матеріал (0,030 г, 6,7%). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних

ЯМР.

ПРИКЛАД М2: N-(4-етоксипіримідин-2-іл)-5-((2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін

Приклад М2 отримували, застосовуючи способи, аналогічні прикладу М1. Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАД N1: 5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл)карбоніл]-N-[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.



Інтермедіат N1(i): трет-бутил 3-[[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилат.

До розчину трет-бутил 3-аміно-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбоксилату (3,00 г, 11,6 ммоль) та 4-хлор-5-флуор-2-(метоксиметил)піримідину (2,06 г, 11,6 ммоль) у ДМСО (8 мл) додавали калію дигідрогенфосфат (1,58 г, 2,3 ммоль), а потім H_3PO_4 (0,29 г, 2,3 ммоль). Реакційну суміш поміщали у 90 °C оливному баню та гріли протягом 20 годин. Сиру реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, тоді виливали в охолоджений льодом NaHCO_3 (60 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 30 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсоллом, тоді сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Сирий твердий матеріал розтирали у порошок з EtOAc , отримуючи заголовну сполуку N1(i) як білий твердий матеріал (3,2 г, 70%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,44 (s, 9 H), 1,59 (s, 3 H), 1,61 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 4,29 - 4,44 (m, 2 H), 4,45 - 4,64 (m, 2 H), 8,32 (d, $J=3,20$ Гц, 1 H), 10,25 (br. s., 1 H), 12,24 (br. s., 1 H). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3$ (M+H): 393. Знайд.: 393.

Інтермедіат N1(ii): 5-трет-бутил 1-етил 3-[[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1,5-дикарбоксилат.

Розчин N1(i) (2,90 г, 13,1 ммоль) у ТГФ (60 мл) та ДІПЕА (2,39 г, 18,0 ммоль) охолоджували у льодяній бані, тоді додавали краплями етилхлорформіат (0,89 г, 8,1 ммоль). Реакційну суміш повільно гріли до кімнатної температури та перемішували протягом 5 годин, тоді гасили водою (50 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Комбіновані екстракти промивали розсоллом (50 мл), тоді сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували, отри-

муючи заголовну сполуку N1(ii) як жовту пінку (3,3 г, 96%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_5$ (M+H): 465. Знайд.: 465.

Інтермедіат N1(iii): 3-[[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-карбонілхлорид.

До розчину N1(ii) (3,40 г, 7,3 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали HCl (20 мл, 4M у діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, тоді концентрували та сушили у вакуумі. Гідрохлорид етил 3-[[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]аміно]-6,6-диметил-5,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-1(4H)-карбоксилату переносили у CH_2Cl_2 (150 мл). ДІПЕА (4,26 г, 5,1 ммоль) додавали та реакційну суміш охолоджували у бані сухий лід/ацетон. Трифосген додавали краплями у розчині CH_2Cl_2 (50 мл). Холодну реакційну суміш гасили водою (100 мл) та гріли до кімнатної температури, тоді екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 100 мл). Комбіновані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Сирий матеріал розтирали у порошок з етером, отримуючи заголовну сполуку N1(iii) як білий твердий матеріал (1,55 г, 50%). Мас-спектр: Розрах. для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FCIN}_6\text{O}_4$ (M+H): 427. Знайд.: 427.

Приклад N1: 5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл)карбоніл]-N-[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін.

До герметизованої туби додавали N1(iii) (420 мг, 0,98 ммоль) у розчині ТГФ (10 мл), а потім ДІПЕА (445 мг, 3,4 ммоль) та (2R,5S)-2,5-диметил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)піперазин (209 мг, 0,98 ммоль). Реакційну суміш поміщали у 85 °C

оливну баню та гріли протягом 16 годин. Сиру реакційну суміш концентрували, тоді переносили у MeOH (5 мл) та Et₃N (5 мл), тоді перемішували протягом ще 16 годин. Сиру реакційну суміш концентрували, тоді переносили у ДХМ (10 мл) та NaHCO₃ (насич) (20 мл) та твердий матеріал фільтрували, промивали CH₂Cl₂ (10 мл) та водою (10 мл) та сушили, отримуючи заголовну сполуку N1 як білий твердий матеріал (245 мг, 47%). Дивись таблицю 1 нижче стосовно даних ЯМР.

ПРИКЛАДИ N2 ТА N3:

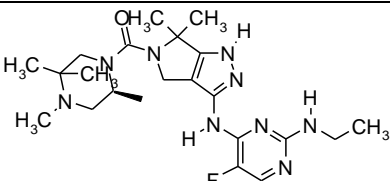
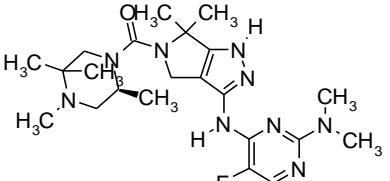
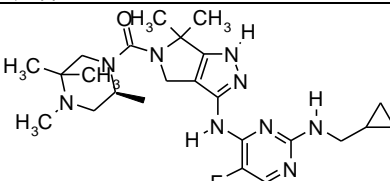
Приклади N2 та N3 отримували, застосовуючи

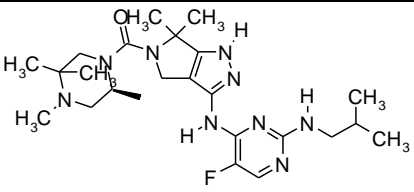
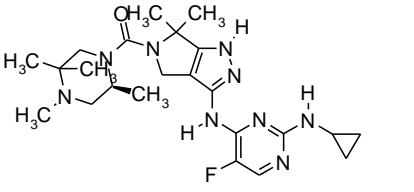
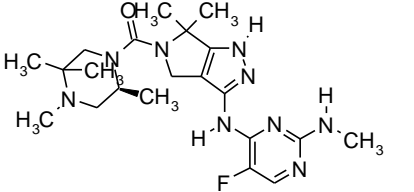
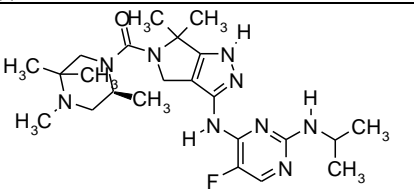
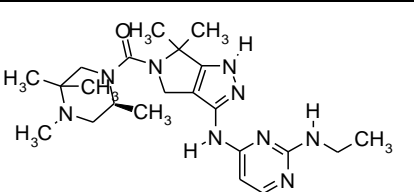
способи, аналогічні прикладу N1, за винятком того, що E5(xi)-Ізомери А та В, відповідно, були замість 2R,5S)-2,5-диметил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазину. Дивись таблицю 1 нижче стосовно назви та даних ЯМР.

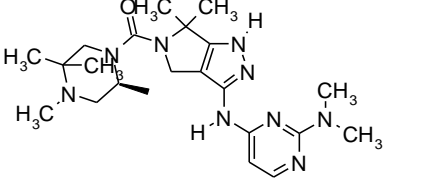
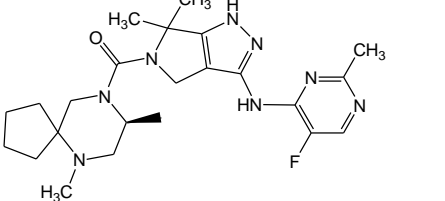
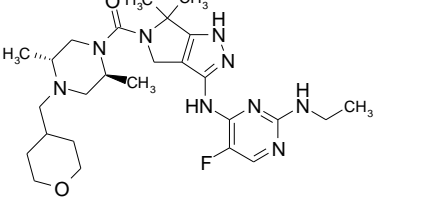
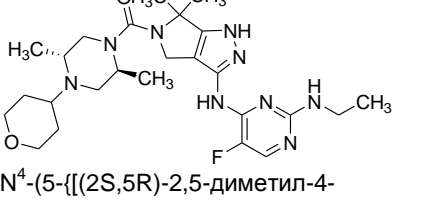
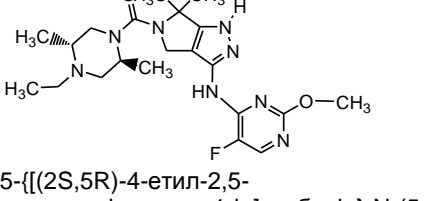
Нижченаведена таблиця 1 відображує крім того Кі, структуру, номенклатуру, та дані ЯМР наступних втілень винаходу. Якщо не визначено інше, сполуки у таблиці 1 синтезували з комерційно доступних матеріалів або відомими способами, застосовуючи звичайні модифікації вищенаведених прикладів.

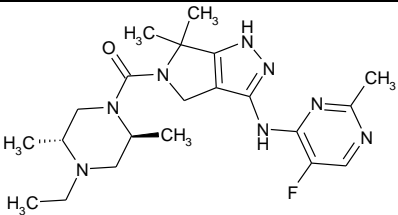
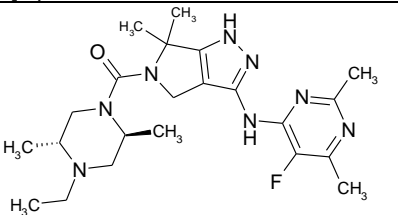
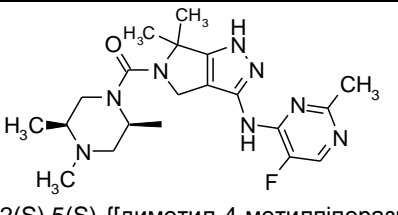
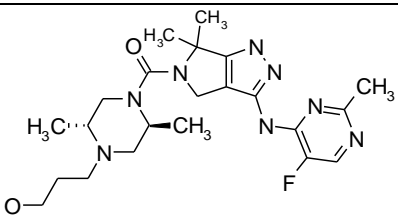
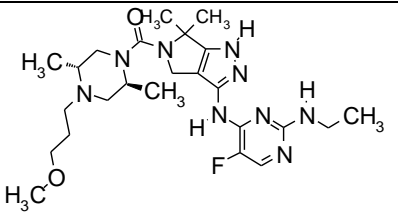
Таблиця 1

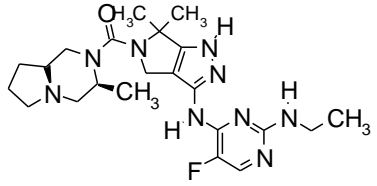
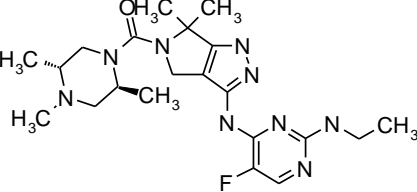
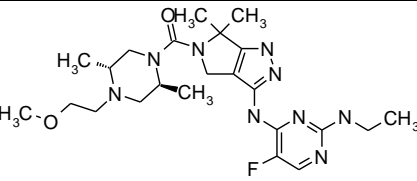
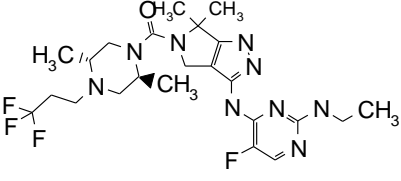
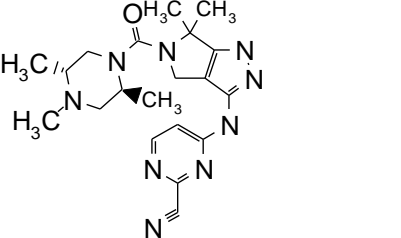
Тоді як винахід ілюстровано наступними конкретними втіленнями, спеціалістам ясно, що варіації та модифікації можна робити звичайними експериментами та практикою винаходу. Таким чином, винахід не є обмеженими вищенаведеним описом і визначений доданою формулою винаходу. Детальний опис та приклади надані тільки для розуміння.

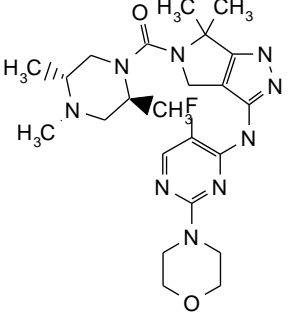
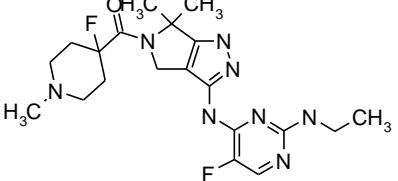
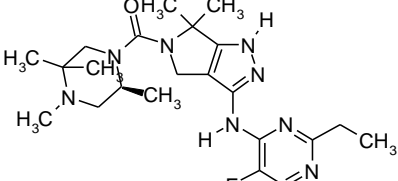
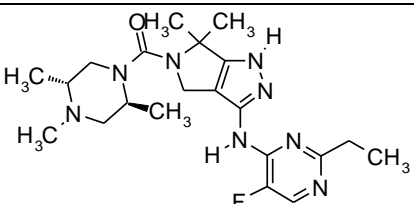
Пр. №	Кі Видим. (нМ)	Структура Назва за IUPAC	¹ H ЯМР	МС (m/z)
A1PF-04246607-00	2,69	 N ⁴ -(6,6-диметил-5-(((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N ² -етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ суміш ротамерів) δ м.д. 0,93 (s, 3 H), 0,98- 1,07 (m, 6 H), 1,08- 1,20 (m, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,14- 2,29 (m, 1 H), 2,52- 2,64 (m, 2 H), 2,77- 2,94 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 4,32- 4,53 (m, 2 H), 6,49 (br. s., 0,6 H), 7,09 (br. s., 0,4 H), 7,67- 8,11 (m, 1 H), 9,42 (br. s., 0,6 H), 10,14 (br. s., 0,4 H), 12,28 (br. s., 0,6 H), 12,44 (br. s., 0,4 H).	442
A2PF-04246481-00	8,75	 N ⁴ -(6,6-диметил-5-(((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуор-N ² ,N ² -диметилпіримідин-2,4-діамін	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ суміш ротамерів) δ м.д. 0,92 (s, 3 H), 0,96- 1,08 (m, 6 H), 1,55 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,11- 2,24 (m, 1 H), 2,53- 2,60 (m, 2 H), 2,71- 2,84 (m, 1 H), 3,03 (s, 6 H), 3,16- 3,28 (m, 1 H), 4,15- 4,60 (m, 2 H), 7,84- 8,13 (m, 1 H), 9,40 (br. s., 0,4 H), 9,88 (br. s., 0,6 H), 12,11 (br. s., 0,6 H), 12,36 (br. s., 0,4 H).	460
A3PF-04246485-00	17,9	 N ² -(циклопропілметил)-N ⁴ -(6,6-диметил-5-(((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуорпіримідин-2,4-діамін	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,18 (m, 2 H), 0,35- 0,51 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H), 0,96- 1,08 (m, 7 H), 1,56 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,13- 2,25 (m, 1 H), 2,51- 2,63 (m, 3 H), 2,84 (d, J=11,9 Гц, 1 H), 3,00- 3,19 (m, 2 H), 4,33- 4,53 (m, 2 H), 6,35- 7,53 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 12,51 (br. s., 1 H).	486

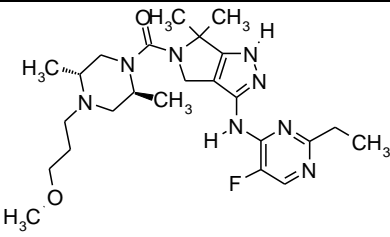
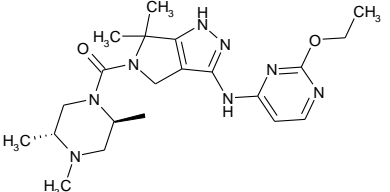
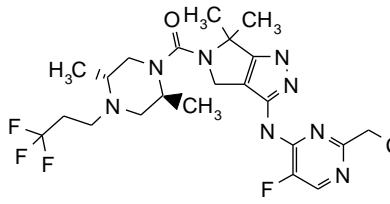
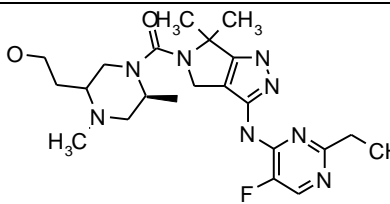
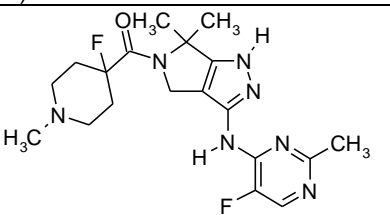
A4PF- 04254936-14	37,6	 <p>N⁴-(6,6-диметил-5-(((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуор-N²-ізобутилпіримідин-2,4-діамін ацетат</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,85- 0,94 (m, 9 H), 1,02 (s, 3 H), 1,04 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,62- 1,69 (m, 3 H), 1,71- 1,87 (m, 1 H), 1,90 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,13- 2,24 (m, 1 H), 2,52- 2,62 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,92- 3,15 (m, 2 H), 4,27- 4,59 (m, 2 H), 7,03 (br. s., 1 H), 7,83- 8,01 (m, 1 H), 10,05 (br. s., 1 H).	488
A5PF- 04279632-00	3,95	 <p>N2-циклопропіл-N4-(6,6-диметил-5-(((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуорпіримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ суміш ротамерів) δ м.д. 0,32- 0,49 (m, 2 H), 0,54- 0,75 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H), 0,97- 1,12 (m, 6 H), 1,54 (s, 3 H), 1,63 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,12- 2,25 (m, 1 H), 2,53- 2,68 (m, 3 H), 2,76- 2,90 (m, 1 H), 3,20- 3,32 (m, 1 H), 4,15- 4,63 (m, 2 H), 6,81 (br. s., 0,3 H), 7,37 (br. s., 0,7 H), 7,82- 8,11 (m, 1 H), 9,47 (br. s., 0,3 H), 10,26 (br. s., 0,7 H), 12,29 (br. s., 0,3 H), 12,45 (br. s., 0,7 H).	472
A6PF- 04313721-00	10,8	 <p>N⁴-(6,6-диметил-5-(((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуор-N²-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ суміш ротамерів) δ м.д. 0,93 (s, 3 H), 0,97- 1,10 (m, 6 H), 1,54 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,13- 2,26 (m, 1 H), 2,51- 2,61 (m, 2 H), 2,64- 2,93 (m, 4 H), 3,16- 3,32 (m, 1 H), 4,29- 4,60 (m, 2 H), 6,55 (br. s., 0,3 H), 7,07 (br. s., 0,7 H), 7,76- 8,12 (m, 1 H), 9,46 (br. s., 0,3 H), 10,15 (br. s., 0,7 H), 12,29 (br. s., 0,3 H), 12,43 (br. s., 0,7 H).	446
A7PF- 04325067-00	3,81	 <p>N⁴-(6,6-диметил-5-(((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-5-флуор-N²-ізопропілпіримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ суміш ротамерів) δ м.д. 0,93 (s, 3 H), 1,00- 1,08 (m, 6 H), 1,10- 1,16 (m, 6 H), 1,54 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,14- 2,26 (m, 1 H), 2,51- 2,62 (m, 2 H), 2,78- 2,95 (m, 1 H), 3,36- 3,45 (m, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 4,28- 4,60 (m, 2 H), 6,26 (br. s., 0,3 H), 7,05 (br. s., 0,7 H), 7,76- 8,11 (m, 1 H), 9,42 (br. s., 0,3 H), 10,19 (br. s., 0,7 H), 12,29 (br. s., 0,3 H), 12,50 (br. s., 0,7 H).	474
A8PF- 04214549-00	3,39	 <p>N⁴-(6,6-диметил-5-(((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етилпіримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ суміш ротамерів) δ м.д. 0,93 (s, 3 H), 0,99- 1,06 (m, 6 H), 1,08- 1,18 (m, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,13- 2,24 (m, 1 H), 2,52- 2,58 (m, 2 H), 2,84 (m, 1 H), 3,22- 3,30 (m, 2 H), 3,37- 3,41 (m, 1 H), 4,30- 4,55 (m, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 6,31 (br. s., 0,4 H), 7,10 (br. s., 0,6 H), 7,67- 7,98 (m, 1 H), 9,29 (br. s., 0,4 H), 9,84 (br. s., 0,6 H), 12,13 (br. s., 0,4 H), 12,47 (br. s., 0,6 H).	442

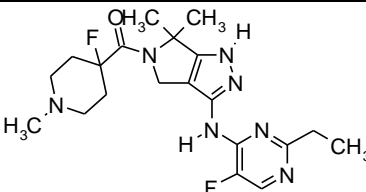
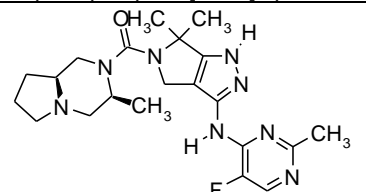
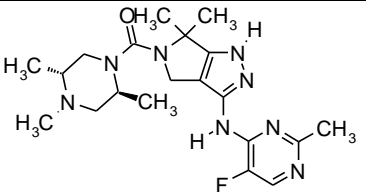
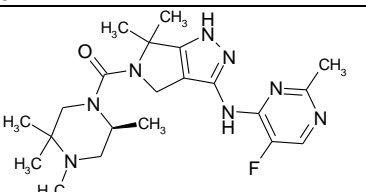
A9PF-04214554-00	9,73	 <p>N⁴-(6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²,N²-диметилпіримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ суміш ротамерів) δ м.д. 0,93 (s, 3 H), 0,96- 1,04 (m, 6 H), 1,56 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,12- 2,23 (m, 1 H), 2,52- 2,59 (m, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 3,06 (s, 6 H), 3,18- 3,29 (m, 1 H), 4,30- 4,53 (m, 2 H), 5,97 (br. s., 0,5 H), 6,38 (br. s., 0,5 H), 7,78- 8,03 (m, 1 H), 9,24 (br. s., 0,5 H), 9,65 (br. s., 0,5 H), 12,03- 12,26 (m, 1 H).	442
A10PF-04314518-00	1,01	 <p>5-((8S)-6,8-диметил-6,9-діазаспіро[4,5]дек-9-іл)карбоніл)-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д. 0,94- 1,12 (5 H, m), 1,43 (3 H, m), 1,57 (3 H, s), 1,68 (3 H, s), 1,90 (3 H, s), 2,09 (3 H, s), 2,45 (3 H, s), 2,66 (1 H, m), 2,81 (1 H, m), 4,60 (2 H, m), 8,22 (1 H, s), 10,10 (1 H, s).	457
A11PF4614097, 110671-0482	<10	 <p>N⁴-(5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)піперазин-1-іл)карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) □□□,91 - 1,05 (m, 6 H) 1,05 - 1,28 (m, 6 H) 1,47 - 1,61 (m, 4 H) 1,61 - 1,78 (m, 5 H) 1,90 (s, 3 H) 2,43 (br. s., 2 H) 2,69 - 2,94 (m, 2 H) 3,01 - 3,16 (m, 2 H) 3,17 - 3,29 (m, 3 H) 3,74 - 3,93 (m, 2 H) 4,39 - 4,58 (m, 2 H) 7,95 (br. s., 1 H) 10,06 (br. s., 1 H) 12,29 (br. s., 1 H)	530
A12PF4655582, 110671-0501	<10	 <p>N⁴-(5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл)карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ 0,92 - 1,06 (m, 6 H) 1,06 - 1,17 (m, 3 H) 1,37 - 1,50 (m, 1 H) 1,53 (br. s., 1 H) 1,56 (s, 3 H) 1,61 (br. s., 1 H) 1,65 (s, 3 H) 2,03 - 2,23 (m, 1 H) 2,68 - 2,80 (m, 2 H) 2,80 - 2,99 (m, 2 H) 3,02 - 3,16 (m, 2 H) 3,16 - 3,31 (m, 6 H) 3,81 - 3,97 (m, 2 H) 4,38 - 4,55 (m, 1 H) 7,95 (d, J=3,01 Гц, 1 H)	516
AA1PF-04159378	22,9	 <p>5-((2S,5R)-4-етил-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-N-(5-флуор-2-метоксипіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,98 (6 H, s), 1,58 (3 H, s), 1,67 (3 H, s), 1,90 (3 H, s), 2,77 (2 H, bm), 3,05 (2 H, bm), 3,32 (8 H, s), 3,82 (3 H, s), 4,59- 4,73 (2 H, m), 8,13 (1 H, s), 10,19 (1 H, s), 11,95 (1 H, s).	447

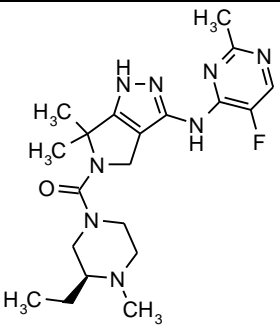
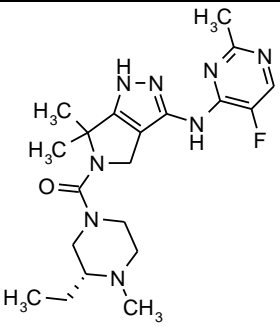
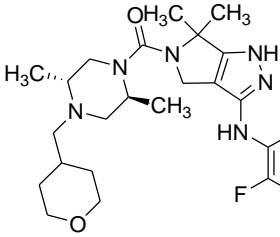
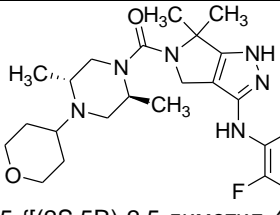
AA2PF-04142352	18,9	 <p>5-[[[(2S,5R)-4-етил-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,98 (8 H, d, J=4,04 Гц), 1,59 (3 H, s), 1,68 (3 H, s), 1,91 (1 H, s), 2,38 (2 H, s), 2,47 (3 H, s), 2,74 (1 H, s), 3,05 (2 H, s), 3,32 (18 H, s), 4,70 (2 H, s), 8,21 (1 H, s).</p>	431
AA3PF-04056094	14,8	 <p>5-[[[(2S,5R)-4-етил-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-N-(5-флуор-2,6-диметилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,91- 0,99 (10 H, m), 1,58 (3 H, s), 1,68 (3 H, s), 1,90 (3 H, s), 1,93 (1 H, d, J=10,86 Гц), 2,26- 2,30 (3 H, m), 2,31- 2,40 (3 H, m), 2,43 (3 H, s), 2,66- 2,78 (2 H, m), 3,04 (2 H, d, J=8,34 Гц), 4,63- 4,74 (2 H, m).</p>	445
AA4PF-04497673	147	 <p>2(S),5(S)-{[диметил-4-метилпіперазин-1-іл]карбоніл}-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,09 (d, J=8 Гц, 3 H), 1,33 (d, J=8 Гц, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H), 2,21 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,45 (m, 1 H), 2,57 (s, 3H), 2,66- 2,69 (m, 1 H), 2,92-2,98 (m, 1 H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,60 (d, J=16 Гц, 1 H), 4,69 (d, J=16 Гц, 1 H), 8,11 (s, 1H)</p>	417
AA5PF-04416408	29,1	 <p>[3-(5-флуор-2-метил-піримідин-4-іламіно)-6,6-диметил-4,6-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піразол-5-іл]-[4-(3-гідрокси-пропіл)-2,5-диметил-піперазин-1-іл]-метанон</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,13 (d, J=8 Гц, 3 H), 1,21 (d, J=8 Гц, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 1,81 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,71 (m, 2 H), 2,76 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 3,19 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,81 (m, 2 H), 8,11 (s, 1H)</p>	461
B1PF-04325692-14	5,09	 <p>N²-етил-5-флуор-N⁴-(5-[[[(2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл]піримідин-2,4-діамін ацетат</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) □□млн⁻¹ 0,93- 1,01 (m, 6 H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 1,58- 1,63 (m, 2 H), 1,65 (s, 3 H), 1,85- 1,96 (m, 2 H), 2,13- 2,26 (m, 1 H), 2,32- 2,43 (m, 2 H), 2,60- 2,72 (m, 1 H), 2,73- 2,81 (m, 1 H), 2,98- 3,14 (m, 2 H), 3,22- 3,28 (m, 2 H), 3,29- 3,37 (m, 4 H), 4,40- 4,55 (m, 2 H), 6,94 (br. s., 1 H), 7,65- 8,09 (m, 1 H), 10,09 (br. s., 1 H), 12,33 (br. s., 1 H).</p>	504

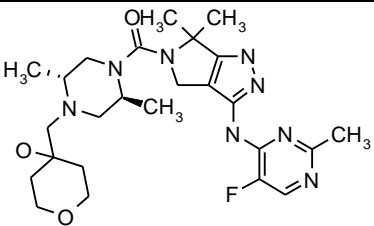
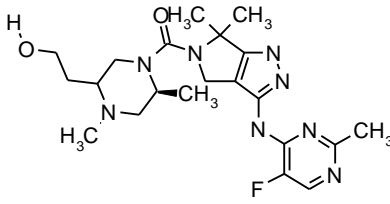
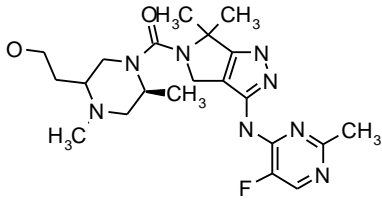
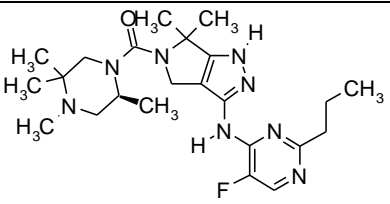
B2PF-04331008-00	24,5	 <p>N⁴-(6,6-диметил-5-([(3S,8aS)-3-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ суміш ротамерів) δ м.д. 1,02- 1,16 (m, 3 H), 1,21 (m, 3 H), 1,30 (m, 1 H), 1,58 (m, 6 H), 1,67- 1,89 (m, 3 H), 1,87- 2,03 (m, 1 H), 2,11- 2,27 (m, 1 H), 2,63- 2,85 (m, 2 H), 2,85- 3,00 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,30- 3,44 (m, 2 H), 3,74- 3,98 (m, 1 H), 4,20- 4,56 (m, 2 H), 6,46 (br. s., 0,3 H), 7,12 (br. s, 0,7 H), 7,77- 8,11 (m, 1 H), 9,46 (br. s., 0,3 H), 10,18 (br. s., 0,7 H), 12,28 (br. s., 0,3 H), 12,42 (br. s., 0,7 H).	458
B3PF-04484622	2,03	 <p>N⁴-(6,6-диметил-5-([(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,93 (d, J=5,65 Гц, 3 H) 0,97 (d, J=6,03 Гц, 3 H) 1,12 (t, J=6,88 Гц, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,76- 1,88 (m, 1 H) 2,00- 2,10 (m, 1 H) 2,14 (s, 3 H) 2,24- 2,38 (m, 1 H) 2,69 (d, J=9,80 Гц, 1 H) 2,92- 3,16 (m, 2 H) 3,18- 3,31 (m, 2 H) 4,35- 4,60 (m, 2 H) 7,09 (br. s., 1 H) 7,96 (s, 1 H) 10,24 (br. s., 1 H) 12,47 (br. s., 1 H).	446,4
B4PF-04475284	13,5	 <p>N²-етил-5-флуор-N⁴-(5-([(2S,5R)-4-(2-метоксіетил)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,92- 1,01 (m, 6 H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 1,98- 2,09 (m, 1 H), 2,29- 2,48 (m, 3 H), 2,73- 2,87 (m, 2 H), 2,97- 3,05 (m, 1 H), 3,09 (d, J=9,8 Гц, 1 H), 3,17- 3,29 (m, 5 H), 3,40 (t, J=5,9 Гц, 2 H), 4,39- 4,57 (m, 2 H), 6,93 (br. s., 1 H), 7,95- 8,01 (m, 1 H), 10,08 (br. s., 1 H), 12,18 (br. s., 1 H).	490,4
B5PF-04465970	29,8	 <p>N⁴-(5-([(2S,5R)-2,5-диметил-4-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)-N²-етил-5-флуорпіримідин-2,4-діамін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) 0,91- 1,05 (m, 6 H) 1,06- 1,18 (m, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,65 (s, 3 H) 1,89- 2,04 (m, 1 H) 2,32- 2,48 (m, 6 H) 2,74- 2,90 (m, 2 H) 3,02- 3,15 (m, 2 H) 3,16- 3,28 (m, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 7,85- 8,00 (m, 1 H) 10,26 (bs, 1H).	528
B6PF-04475810	2,43	 <p>4-[(6,6-диметил-5-([(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл)аміно]піримідин-2-карбонітрил</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) 0,91- 1,05 (m, 3 H) 1,14- 1,29 (m, 6 H) 1,60 (s, 3 H) 1,69 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,27- 2,42 (m, 1 H) 2,64- 2,78 (m, 1 H) 2,96- 3,11 (m, 2 H) 3,16 (s, 1 H) 4,59- 4,72 (m, 2 H) 6,96 - 7,00 (m, 1H) 8,30- 8,40 (m, 1 H)	410

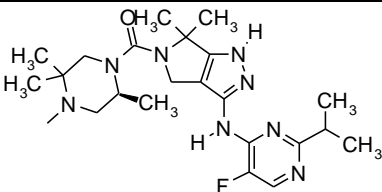
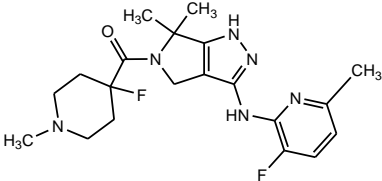
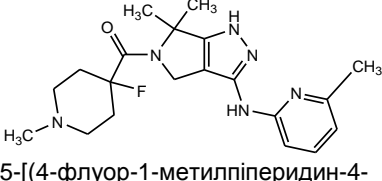
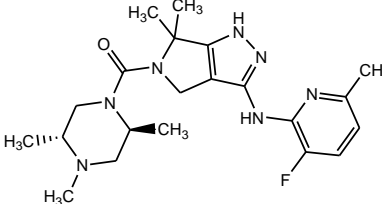
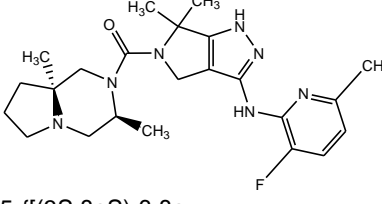
B7PF-04475756	20,1	 <p>N-(5-флуор-2-морфолін-4-іл)піримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[{(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 0,89-1,02 (m, 6 H) 1,59 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,78- 1,89 (m, 1 H) 1,95- 2,08 (m, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,23- 2,36 (m, 1 H) 2,64- 2,76 (m, 1 H) 2,90- 3,05 (m, 2 H) 3,50- 3,57 (m, 4 H) 3,57- 3,68 (m, 4 H) 4,30- 4,41 (m, 1 H) 4,42- 4,52 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 9,76 (bs, 1H) 12,22 (bs, 1H).</p>	488
C1PF-04324628-00	33,4	 <p>N²-етил-5-флуор-N⁴-{5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл}піримідин-2,4-діамін</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,11 (m, 3 H), 1,66 (s, 6 H), 1,88-2,15 (m, 6 H), 2,17 (s, 3 H), 2,59-2,73 (m, 2 H), 3,12- 3,29 (m, 2 H), 4,65- 4,85 (m, 2 H), 6,22 (br. s., 0,2 H), 7,09 (br. s., 0,8 H), 7,97 (s, 1 H), 9,57 (br. s., 0,2 H), 10,34 (br. s., 0,8 H), 12,35 (br. s., 0,2 H), 12,54 (br. s., 0,8 H).</p>	435
D1PF-04331001	5,43	 <p>N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[{(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆ суміш ізомерів) δ м.д. 0,90 (br. s., 3 H), 0,96 (br. s., 3 H), 1,06 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,22 (t, J=7,5 Гц, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,13- 2,25 (m, 1 H), 2,53- 2,66 (m, 2 H), 2,66- 2,78 (m, 2 H), 2,77- 2,91 (m, 1 H), 3,37- 3,51 (m, 1 H), 4,37- 4,86 (m, 2 H), 8,11- 8,43 (m, 1 H), 9,99 (br. s., 0,6 H), 10,20 (br. s., 0,4 H), 11,96 (br. s., 0,4 H), 12,40 (br. s., 0,6 H).</p>	445
E1PF-04344803-14	10,5	 <p>N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[{(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін ацетат</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,85- 0,99 (m, 6 H), 1,20- 1,31 (m, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 1,73- 1,88 (m, 1 H), 1,90 (s, 3 H), 1,96- 2,07 (m, 1 H), 2,10- 2,18 (m, 3 H), 2,25- 2,39 (m, 1 H), 2,64- 2,82 (m, 3 H), 2,89- 3,06 (m, 3 H), 4,53- 4,91 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H).</p>	431

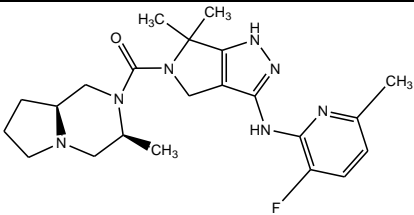
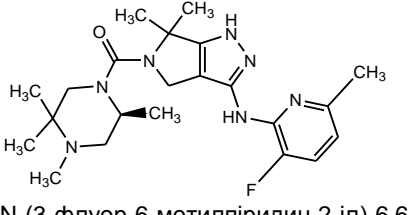
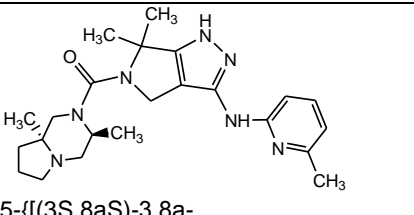
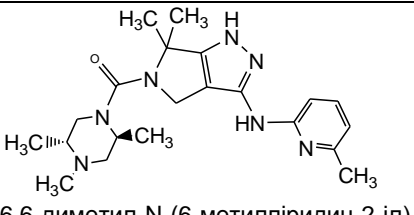
E2PF-04343589-00	1,64	 <p>N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-((2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,86- 0,92 (m, 1 H), 0,92- 0,99 (m, 6 H), 1,18- 1,30 (m, 3 H), 1,55- 1,65 (m, 5 H), 1,68 (s, 3 H), 1,83- 1,98 (m, 1 H), 2,10- 2,26 (m, 1 H), 2,30- 2,44 (m, 2 H), 2,62- 2,83 (m, 4 H), 2,95- 3,12 (m, 2 H), 3,19- 3,25 (m, 3 H), 3,27- 3,33 (m, 1 H), 4,47- 4,98 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 11,71- 12,69 (m, 1 H).	489
E3PF-04488366-14	13,1	 <p>N-(2-етоксипіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-((2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл)карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 0,96 (dd, J=11,75, 5,94 Гц, 6 H), 1,31 (q, J=6,74 Гц, 3 H), 1,55- 1,61 (m, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,10- 2,14 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,33 (t, J=10,61 Гц, 1 H), 2,67- 2,74 (m, 1 H), 2,95- 3,04 (m, 2 H), 3,30 (s, 1 H), 3,35 (d, J=5,05 Гц, 2 H), 4,25- 4,36 (m, 2 H), 4,61- 4,71 (m, 2 H), 8,03 (d, J=5,56 Гц, 1 H).	429
E4PF-04464714	31,5	 <p>5-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперазин-1-іл)карбоніл]-N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) 0,93- 1,04 (m, 6 H) 1,20- 1,29 (m, 3 H) 1,59 (s, 3 H) 1,69 (s, 3 H) 1,91- 2,02 (m, 1 H) 2,35- 2,48 (m, 3 H) 2,70- 2,78 (m, 1 H) 2,78- 2,91 (m, 2 H) 2,99- 3,12 (m, 1 H) 3,15- 3,23 (m, 4 H) 4,06- 4,18 (m, 2 H) 4,64- 4,79 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H).	513
E5 PF4714502, 110636-0346	<10	 <p>2-((5S)-4-([3-[(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл)карбоніл]-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,93 (d, J=6,03 Гц, 3 H), 1,25 (t, J=7,63 Гц, 3 H), 1,37 - 1,53 (m, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,64 - 1,77 (m, 4 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,66 - 2,86 (m, 3 H), 2,93 - 3,14 (m, 2 H), 3,37 - 3,51 (m, 2 H), 4,58 - 4,87 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 12,41 (br. s., 1 H).	461
F1PF-04334906	39,9	 <p>5-((4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл)-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,67 (s, 6 H) 1,88 (s, 3 H) 1,96- 1,98 (m, 2 H) 2,06- 2,18 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,62- 2,73 (m, 2 H) 3,17- 3,19 (m, 4 H) 4,98- 4,99 (m, 2 H) 8,19- 8,21 (m, 1 H).	406

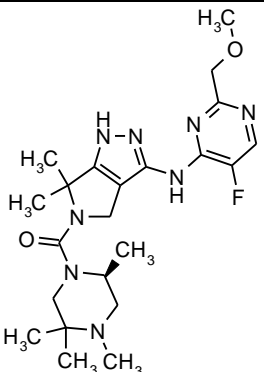
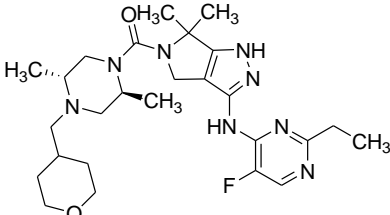
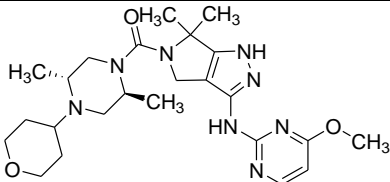
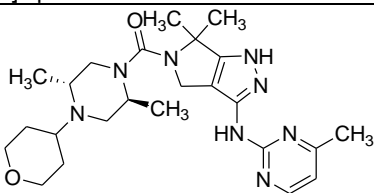
G1PF-04334907	25,4	 <p>N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,15- 1,27 (m, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 1,75 (s, 1 H) 1,87- 2,01 (m, 2 H) 2,02- 2,15 (m, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,61- 2,75 (m, 4 H) 3,16 (s, 2 H) 4,91- 5,01 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H).	420
H1PF-04335033	39,8	 <p>N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-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-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,11- 1,23 (m, 3 H) 1,24- 1,38 (m, 1 H) 1,54 (s, 3 H) 1,61 (s, 3 H) 1,66- 1,82 (m, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 1,91- 2,00 (m, 1 H) 2,14- 2,24 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,70- 2,84 (m, 2 H) 2,86- 3,00 (m, 1 H) 3,78- 3,93 (m, 1 H) 4,42- 4,55 (m, 1 H) 4,58- 4,72 (m, 1 H) 8,16- 8,22 (m, 1 H), 10,1 (bs, 1H).	429
H2PF-04335034	18,1	 <p>N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 0,89- 0,99 (m, 6 H) 1,55 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 1,73- 1,85 (m, 1 H) 1,89 (s, 1 H) 1,97- 2,09 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,25- 2,39 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,63- 2,76 (m, 1 H) 2,92- 3,06 (m, 2 H) 4,63- 4,78 (m, 2 H) 8,17- 8,23 (m, 1 H) 10,21 (s, 1 H).	417
H3PF-04198439	7,21	 <p>N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,91 (3 H, s), 0,95- 1,02 (3 H, m), 1,06 (3 H, d, J=6,06 Гц), 1,57 (2 H, s), 1,68 (2 H, s), 1,91 (3 H, s), 2,09 (2 H, s), 2,20 (1 H, s), 2,45 (2 H, s), 2,61 (1 H, s), 2,81 (1 H, s), 3,33 (9 H, s), 4,60 (1 H, d, J=7,58 Гц), 8,22 (1 H, s).	

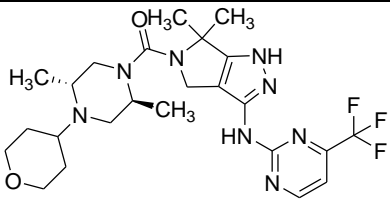
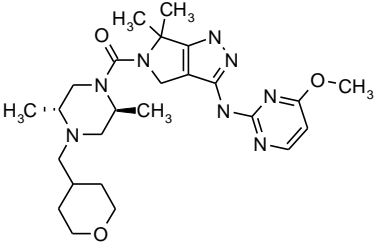
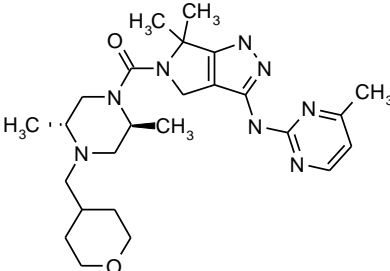
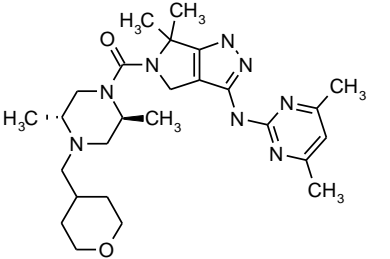
H4PF-04401274-00	86	 <p>5-([(3S)-3-етил-4-метилпіперазин-1-іл]карбоніл)-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 0,81 (t, J=7,45 Гц, 3 H), 1,37 (dt, J=14,46, 7,29 Гц, 1 H), 1,55 (td, J=7,14, 2,65 Гц, 1 H), 1,57- 1,65 (m, 7 H), 1,86- 1,94 (m, 1 H), 2,08- 2,14 (m, 1 H), 2,16 (s, 4 H), 2,46 (s, 3 H), 2,66- 2,74 (m, 1 H), 2,76- 2,83 (m, 1 H), 3,21- 3,28 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 8,20 (s, 1 H)	417
H5PF-04401275-14	50,8	 <p>5-([(3R)-3-етил-4-метилпіперазин-1-іл]карбоніл)-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 0,80 (t, J=7,45 Гц, 3 H), 1,37 (dt, J=14,40, 7,20 Гц, 1 H), 1,56 (dd, J=14,15, 7,58 Гц, 1 H), 1,62 (s, 6 H), 1,87- 1,93 (m, 4 H), 2,08- 2,14 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,54 (d, J=10,36 Гц, 1 H), 2,71 (d, J=11,37 Гц, 1 H), 3,25 (t, J=14,02 Гц, 2 H), 3,33 (s, 4 H), 4,61 (s, 2 H), 8,21 (d, J=3,28 Гц, 1 H)	417
H6 PF4613553, 110671-0479	14,9	 <p>(PF4613553, 110671-0479) 5-([(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл)-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ 0,91 - 1,01 (m, 6 H) 1,01 - 1,20 (m, 3 H) 1,50 (br. s., 1 H) 1,54 - 1,62 (m, 4 H) 1,68 (s, 6 H) 1,80 - 1,89 (m, 2 H) 2,46 (s, 4 H) 2,53 - 2,55 (m, 1 H) 2,76 - 2,90 (m, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 2 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 3,75 - 3,90 (m, 2 H) 4,62 - 4,78 (m, 2 H) 8,21 (d, J=3,39 Гц, 1 H) 10,12 (br. s., 1 H) 12,19 (br. s., 1 H)	501
H7PF4645433, 110671-0498	22,0	 <p>5-([(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл)-N-(5-флуор-2-метилпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ 0,92 - 1,10 (m, 6 H) 1,13 - 1,25 (m, 1 H) 1,50 - 1,62 (m, 4 H) 1,68 (s, 3 H) 2,09 (br. s., 2 H) 2,47 (br. s., 3 H) 2,53 - 2,57 (m, 2 H) 2,65 - 2,95 (m, 4 H) 3,00 - 3,17 (m, 4 H) 3,80 - 3,96 (m, 2 H) 4,63 - 4,77 (m, 2 H) 8,20 (br. s., 1 H) 10,12 (br. s., 1 H)	487

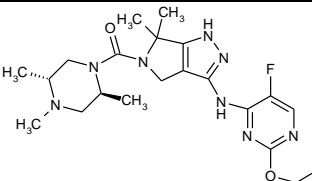
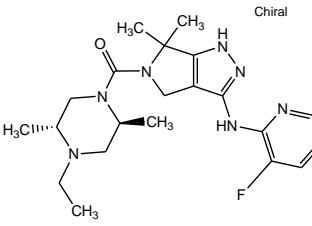
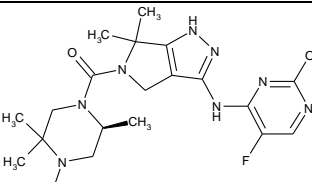
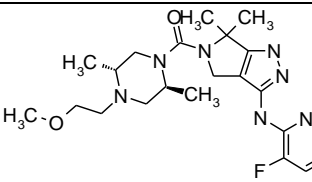
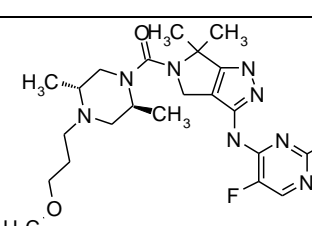
H8PF4685184, 110636-0323	157	 <p>4-(((2R,5S)-4-([3-[(5-флуор-2-метилпиримидин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)метил]тетрагідро-2H-піран-4-ол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,95 (d, J=5,27 Гц, 3 H), 1,00 (d, J=6,03 Гц, 3 H), 1,23 - 1,45 (m, 2 H), 1,49 - 1,64 (m, 5 H), 1,68 (s, 3 H), 2,01 - 2,17 (m, 2 H), 2,32 - 2,61 (m, 6 H), 2,94 - 3,18 (m, 2 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 3,49 - 3,69 (m, 4 H), 4,09 (br. s., 1 H), 4,67 (s, 2 H), 8,21 (d, J=3,58 Гц, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 12,20 (br. s., 1 H).	517
H9PF4713894, 110636-0339	58,2	 <p>2-((5S)-4-([3-[(5-флуор-2-метилпиримидин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,93 (d, J=6,03 Гц, 3 H), 1,35 - 1,50 (m, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,64 - 1,76 (m, 4 H), 1,78 - 1,96 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,41 - 2,49 (m, 3 H), 2,71 (dd, J=11,11, 2,26 Гц, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 3,03 - 3,11 (m, 1 H), 3,36 - 3,49 (m, 2 H), 4,56 - 4,85 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 10,16 (br. s., 1 H).	447
H10PF4714500, 110636-0343	180	 <p>2-((5S)-4-([3-[(5-флуор-2-метилпиримидин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,16 (d, J=6,40 Гц, 3 H), 1,38 - 1,53 (m, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,53 - 2,62 (m, 1 H), 2,74 - 2,91 (m, 1 H), 2,99 - 3,14 (m, J=12,53, 2,17 Гц, 1 H), 3,37 - 3,50 (m, 2 H), 3,61 - 3,81 (m, 1 H), 4,36 - 4,80 (m, 2 H), 8,21 (d, J=3,77 Гц, 1 H), 10,09 (s, 1 H)	447
I1PF-04351048	1,73	 <p>N-(5-флуор-2-пропілпиримидин-4-іл)-6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,90 (s, 3 H) 0,93- 0,94 (m, 2H) 0,97 (s, 3 H) 1,05- 1,07 (m, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,63 (s, 3 H) 1,73- 1,78 (m, 2H) 1,90 (s, 2 H) 2,08 (s, 3 H) 2,54- 2,63 (m, 3 H) 2,65- 2,72 (m, 2 H) 2,74- 2,90 (m, 2 H) 4,53- 4,66 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H).	459

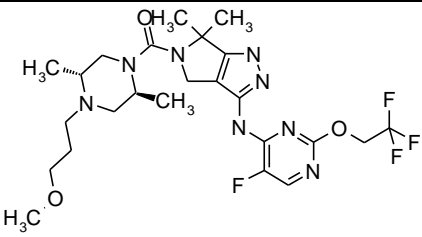
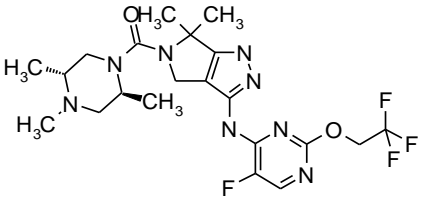
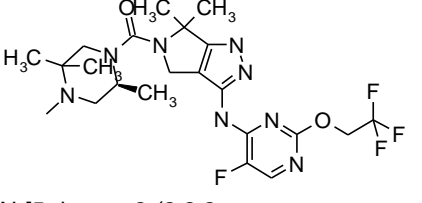
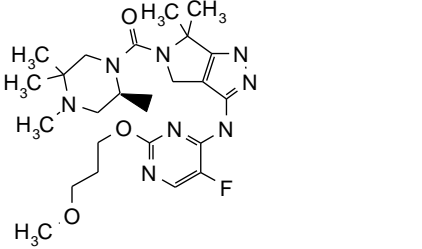
I2 PF-04358829	3,67	 <p>N-(5-флуор-2-ізопропілпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1,03- 1,05 (m, 3 H) 1,21- 1,22 (m, 3 H) 1,23- 1,24 (m, 6H) 1,27- 1,28 (m, 3H), 1,32- 1,34 (m, 3H) 1,58- 1,62 (m, 3 H) 1,69- 1,70 (m, 3 H) 2,63- 2,75 (m, 4 H) 2,98- 3,03 (m, 1 H) 3,17- 3,18 (m, 2 H) 4,49- 4,53 (m, 1 H) 4,69- 4,81 (m, 1 H) 8,28- 8,32 (m, 1 H) 10,10 (s, 1 H)	459
J1PF-04324823	21,2	 <p>5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 1,23 (s, 3 H) 1,66 (s, 6 H) 1,92- 2,18 (m, 6 H) 2,20 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,64- 2,76 (m, 2 H) 4,95 (d, J=4,03 Гц, 2 H) 6,61 (d, J=6,55 Гц, 1 H) 7,34- 7,47 (m, 1 H) 9,31 (br, 1 H) 11,65 (br, 1 H)	405
J2PF-04287876	59,9	 <p>5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-N-(6-метилпіридин-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (MEOD, 400 МГц): δмлн ⁻¹ 1,77 (6H, s), 2,11-2,21 (2H, m), 2,25-2,42 (2H, m), 2,44 (3H, s) 2,52 (3H, s) 2,62-2,73 (m, 2H) 3,03-3,08 (2H, m), 4,99 (2H, d, J = 4,5 Гц), 6,6 (1H, d, J = 8,3 Гц), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Гц), 7,42-7,51 (1H, m).	387
J3PF-04331570	2,63	 <p>N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 0,90-0,97 (m, 6 H) 1,57 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,80 (t, J=10,70 Гц, 1 H) 1,96-2,08 (m, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,28-2,36 (m, 1 H) 2,40 (s, 3H) 2,65- 2,75 (m, 1 H) 2,92-3,06 (m, 2 H) 4,61- 4,78 (m, 2 H) 6,58-6,70 (m, 1 H) 7,33-7,49 (m, 1 H) 9,36 (br, 1 H) 11,83 (br, 1 H)	416
J4PF-04331571	8,64	 <p>5-[[[(3S,8aS)-3,8a-диметилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]карбоніл]-N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 0,86 (s, 3 H) 1,07 (d, J=6,55 Гц, 3 H) 1,39- 1,51 (m, 2 H) 1,53 (s, 3 H) 1,60- 1,76 (m, 5 H) 2,33- 2,45 (m, 4 H) 2,57- 2,69 (m, 2 H) 2,71- 2,78 (m, 1 H) 3,02- 3,14 (m, 2 H) 3,80- 3,90 (m, 1 H) 4,40 (d, J=12,59 Гц, 1 H) 4,68 (d, J=12,59 Гц, 1 H) 6,62 (dd, J=8,06, 2,52 Гц, 1 H) 7,40 (dd, J=11,33, 8,06 Гц, 1 H) 9,27 (br, 1 H) 11,85 (br, 1 H).	

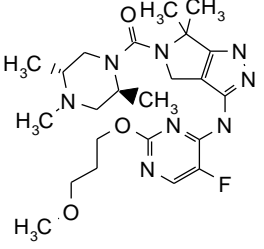
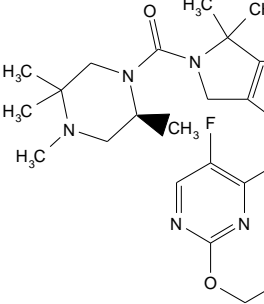
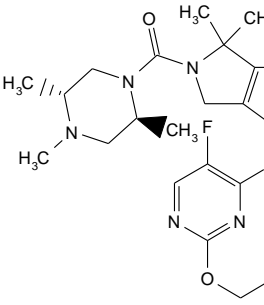
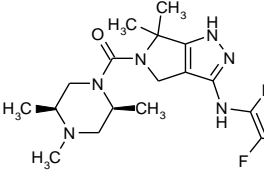
J5PF-04331572	6,43	 <p>N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-5-((3S,8aS)-3-метилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)карбоніл-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,19 (d, J=6,80 Гц, 3 H) 1,22-1,35 (m, 1 H) 1,53- 1,84 (m, 11 H) 2,19 (dd, J=10,32, 3,53 Гц, 1 H) 2,57- 2,82 (m, 3 H) 2,88- 2,96 (m, 1 H) 3,79- 3,90 (m, J=6,55 Гц, 1 H) 4,46 (d, J=12,84 Гц, 1 H) 4,63 (d, J=12,84 Гц, 1 H) 6,61 (dd, J=8,31, 2,64 Гц, 1 H) 7,40 (dd, J=10,83, 8,31 Гц, 1 H) 9,25 (br, 1 H) 11,73 (br, 1 H)</p>	428
J6PF-04331573	1,17	 <p>N-(3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)-6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,90 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,05 (d, J=6,29 Гц, 3 H) 1,55 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,15- 2,25 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,53- 2,62 (m, 2 H) 2,74- 2,84 (m, 1 H) 3,36- 3,45 (m, 1 H) 4,51- 4,66 (m, 2 H) 6,62 (dd, J=7,81, 2,27 Гц, 1 H) 7,41 (dd, J=10,95, 7,81 Гц, 1 H) 9,30 (br, 1 H) 11,86 (br, 1 H).</p>	430
J7PF-04418912-14	111	 <p>5-(((3S,8aS)-3,8a-диметилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)карбоніл)-6,6-диметил-N-(6-метилпіридин-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,12- 1,22 (m, 6 H) 1,62- 1,85 (m, 8 H) 1,86- 1,99 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,53- 2,66 (m, 1 H) 2,70- 2,82 (m, 1 H) 3,02- 3,12 (m, 1 H) 3,13- 3,31 (m, 3 H) 3,97- 4,10 (m, 1 H) 4,37 (d, J=12,09 Гц, 1 H) 4,53 (d, J=12,09 Гц, 1 H) 6,58 (d, J=8,31 Гц, 1 H) 6,67 (d, J=7,30 Гц, 1 H) 7,44-7,48 (m, 1 H)</p>	424
J8PF-04418913-14	32	 <p>6,6-диметил-N-(6-метилпіридин-2-іл)-5-(((2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл)карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,04 (d, J=6,04 Гц, 3 H) 1,08 (d, J=6,29 Гц, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 1,81 (s, 3 H) 2,19- 2,34 (m, 4 H) 2,49 (s, 3 H) 2,60- 2,71 (m, 1 H) 2,81 (dd, J=11,46, 2,90 Гц, 1 H) 2,91- 2,99 (m, 2 H) 3,22- 3,31 (m, 1 H) 4,48 (d, J=13,09 Гц, 1 H) 4,63 (d, J=13,09 Гц, 1 H) 6,53 (d, J=8,31 Гц, 1 H) 6,69 (d, J=7,55 Гц, 1 H) 7,46 (t, J=7,81 Гц, 1 H)</p>	398

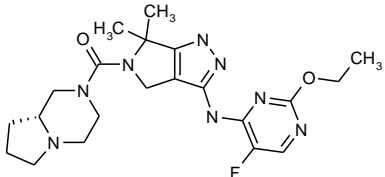
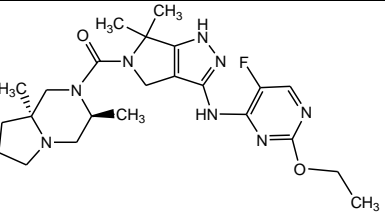
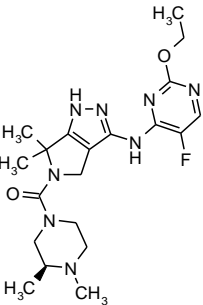
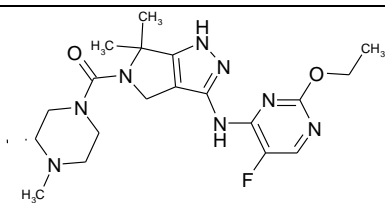
J9PF- 04487217-14	2,1	 <p>N-[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 0,90 (s, 3 H), 0,93- 1,00 (m, 3 H), 1,07 (d, J=6,32 Гц, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,05- 2,10 (m, 3 H), 2,19 (dd, J=11,62, 6,32 Гц, 1 H), 2,54- 2,62 (m, 2 H), 2,83 (d, J=12,13 Гц, 1 H), 3,41 (s, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,53- 4,65 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H)	461
J10 PF4693715, 110671-0608	<10	 <p>5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл-N-(2-етил-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ 0,89 - 1,02 (m, 6 H) 1,24 (t, J=7,63 Гц, 3 H) 1,46 - 1,61 (m, 1 H) 1,57 (s, 3 H) 1,61 - 1,69 (m, 5 H) 1,71 (s, 3 H) 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 1,86 (br. s., 1 H) 2,67 - 2,79 (m, 3 H) 2,79 - 2,89 (m, 1 H) 2,99 - 3,13 (m, 2 H) 3,05 (br. s., 1 H) 3,74 - 3,89 (m, 2 H) 3,82 (br. s., 1 H) 4,59 - 4,84 (m, 2 H) 8,20 (br. s., 1 H)	515
J11 PF4647756, 110671-0504	<10	 <p>5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл-N-(4-метоксипіримідин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ 0,92 - 1,04 (m, 6 H) 1,34 - 1,42 (m, 1 H) 1,45 - 1,53 (m, 2 H) 1,53 - 1,60 (m, 5 H) 1,64 (s, 3 H) 2,07 - 2,16 (m, 1 H) 2,70 - 2,78 (m, 2 H) 2,78 - 2,88 (m, 1 H) 3,04 - 3,13 (m, 2 H) 3,16 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 5 H) 4,06 - 4,15 (m, 1 H) 4,43 - 4,60 (m, 2 H) 6,31 (br. s., 1 H) 8,16 (br. s., 1 H)	485
J12PF4650031, 110671-0505	<10	 <p>5-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл-N-(4-метилпіримідин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ 0,95 - 1,01 (m, 6 H) 1,32 - 1,43 (m, 1 H) 1,52 - 1,60 (m, 6 H) 1,65 (s, 3 H) 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,69 - 2,78 (m, 2 H) 2,80 - 2,90 (m, 1 H) 3,02 - 3,12 (m, 3 H) 3,14 - 3,19 (m, 4 H) 3,83 - 3,91 (m, 2 H) 4,04 - 4,15 (m, 1 H) 4,56 - 4,68 (m, 1 H) 6,72 (br. s., 1 H) 8,26 (br. s., 1 H)	469

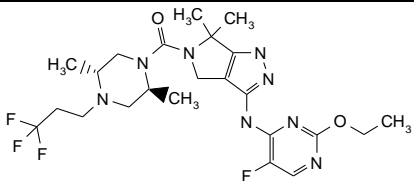
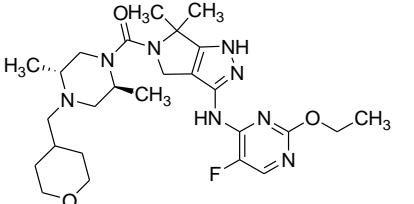
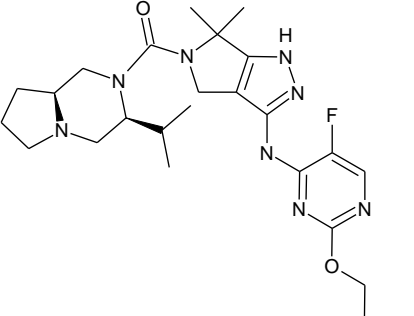
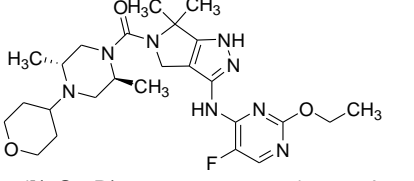
J13PF4655573, 110671-0506	<10	 <p>5-([(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-N-[4-(трифлуорметил)піримідин-2-іл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d₆) δ 0,91 - 1,14 (m, 7 H) 1,52 - 1,63 (m, 6 H) 1,64 - 1,75 (m, 5 H) 2,04 - 2,28 (m, 1 H) 2,70 - 2,90 (m, 2 H) 2,99 - 3,20 (m, 3 H) 3,81 - 3,97 (m, 3 H) 4,60 (br. s., 2 H) 7,24 (br. s., 1 H) 8,75 (br. s., 1 H) 10,49 (br. s., 1 H) 12,35 (br. s., 1 H)</p>	523
J14PF4634380, 110636-0282	19,2	 <p>5-([(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл)-N-(4-метоксипіримідин-2-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,95 (d, J=5,84 Гц, 3 H), 1,00 (d, J=6,03 Гц, 3 H), 1,05 - 1,26 (m, 2 H), 1,49 - 1,73 (m, 10 H), 1,83 - 1,98 (m, 2 H), 2,31 - 2,45 (m, 2 H), 2,81 (d, J=8,67 Гц, 1 H), 3,00 - 3,21 (m, 4 H), 3,82 (dd, J=9,61, 1,70 Гц, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,51 (s, 2 H), 6,30 (d, J=5,46 Гц, 1 H), 8,15 (d, J=5,65 Гц, 1 H), 9,86 (br. s., 1 H)</p>	499
J15PF4634382, 110636-0285	<10	 <p>5-([(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-N-(4-метилпіримідин-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,95 (d, J=5,46 Гц, 3 H), 0,99 (d, J=5,84 Гц, 3 H), 1,04 - 1,19 (m, 2 H), 1,46 - 1,73 (m, 10 H), 1,80 - 1,95 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,39 - 2,47 (m, 2 H), 2,76 - 2,87 (m, 1 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 3,19 - 3,30 (m, 2 H), 3,82 (d, J=8,67 Гц, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 9,88 (br. s., 1 H), 11,90 (br. s., J=1,51 Гц, 1 H).</p>	483
J16PF4660429, 110636-0307	11,1	 <p>N-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5-([(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,94 (d, J=5,84 Гц, 3 H), 0,98 (d, J=6,03 Гц, 3 H), 1,01 - 1,22 (m, 2 H), 1,44 - 1,75 (m, 10 H), 1,78 - 1,90 (m, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 2,37 - 2,46 (m, 2 H), 2,82 (d, J=10,74 Гц, 1 H), 2,99 - 3,13 (m, 2 H), 3,18 - 3,30 (m, 2 H), 3,82 (d, J=7,54 Гц, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 9,68 (br. s., 1 H), 11,90 (br. s., 1 H). Аналіз на елементи: Розрах. для C₂₆H₄₀N₈O₂•1,47 H₂O•0,66 CH₃COOH C 58,31, H 8,16, N 19,91</p>	497

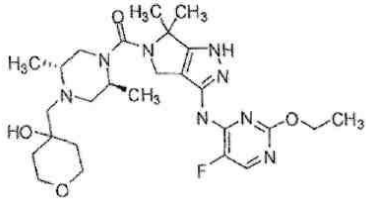
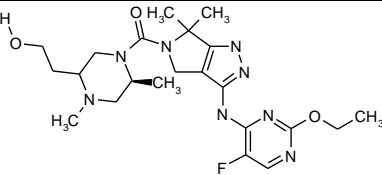
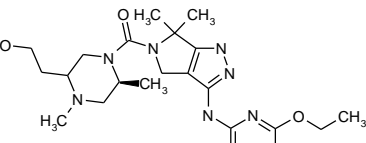
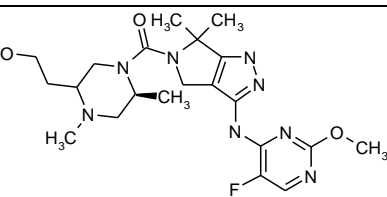
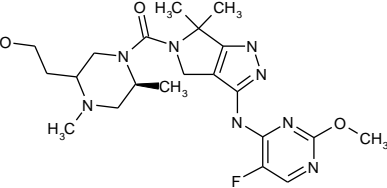
K1PF-04342132	1,12	 <p>N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ м.д. 0,95 (5 H, dd, J=11,49, 6,19 Гц), 1,31 (2 H, t, J=7,07 Гц), 1,58 (2 H, s), 1,68 (2 H, s), 1,82- 1,88 (1 H, m), 1,90 (2 H, s), 2,08- 2,13 (1 H, m), 2,15 (2 H, s), 2,30- 2,37 (1 H, m), 2,66- 2,73 (1 H, m), 2,95- 3,03 (2 H, m), 3,34 (7 H, s), 4,23- 4,33 (2 H, m), 4,59- 4,69 (1 H, m), 8,12 (1 H, d, J=2,53 Гц).</p>	447
K2PF-04135198	2,11	 <p>N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(4-етил(2S,5R)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,94-0,98 (m, 9 H) 1,28 (t, J= 8 H) 1,57 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,95 (t, J= 8, 1 H) 2,28- 2,32 (m, 1 H) 2,37- 2,41 (m, 2 H) 2,67- 2,77 (m, 2 H) 3,01-3,08 (m, 2 H) 4,21-4,29 (m, 2H) 4,61 (b, 2 H) 8,1 (m, 1 H) 10,1 (br, 1 H) 12,40 (br, 1 H).</p>	461
K3PF-04198096	0,912	 <p>N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,92 (3 H, s), 0,99 (3 H, s), 1,05 (3 H, d, J=6,32 Гц), 1,30 (3 H, t, J=7,07 Гц), 1,57 (3 H, s), 1,67 (3 H, s), 1,89 (1,4 H, s), 2,09 (3 H, s), 2,19 (1 H, dd, J=11,49, 6,69 Гц), 2,57 (2 H, d, J=12,13 Гц), 2,81 (1 H, d, J=11,87 Гц), 3,31 (24 H, s), 4,24 (2 H, q, J=6,99 Гц), 4,59 (2 H, m), 8,10 (1 H, s).</p>	461
K4PF-04469160	3,33	 <p>N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[(2S,5R)-4-(2-метоксіетил)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>		491,4
K5PF-04438617	0,683	 <p>N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[(2S,5R)-4-(3-метоксіпропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,95 (d, J=5,09 Гц, 3 H) 0,98 (d, J=6,22 Гц, 3 H) 1,29 (t, J=6,97 Гц, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 1,59- 1,64 (m, 2 H) 1,67 (s, 3 H) 1,88- 2,01 (m, 1 H) 2,11- 2,26 (m, 1 H) 2,43 (d, J=6,59 Гц, 2 H) 2,58- 2,73 (m, 1 H) 2,73- 2,84 (m, 1 H) 2,98- 3,16 (m, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,29- 3,36 (m, 2 H) 4,16- 4,35 (m, 2 H) 4,53- 4,73 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 10,09 (br. s., 1 H) 12,36 (br. s., 1 H)</p>	505,4

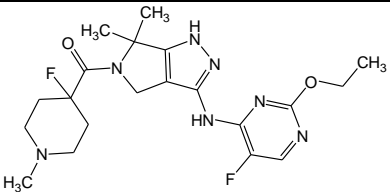
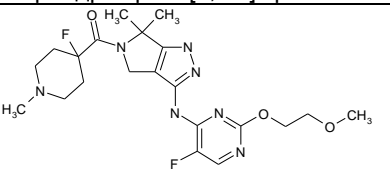
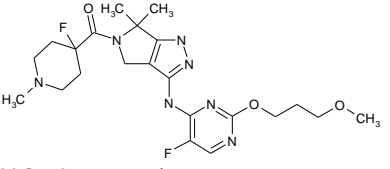
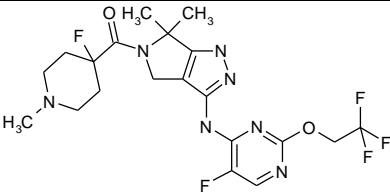
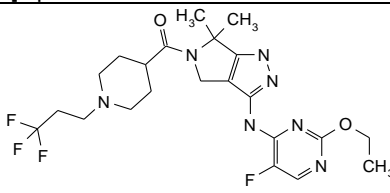
K6PF-04438615	0,376	 <p>N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-5-((2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,91 (d, J=5,46 Гц, 3 H) 0,97 (d, J=6,03 Гц, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 1,60-1,65 (m, 2 H) 1,68 (s, 3 H) 1,88-2,02 (m, 1 H) 2,09- 2,27 (m, 1 H) 2,32- 2,46 (m, 2 H) 2,57- 2,78 (m, 2 H) 2,96- 3,16 (m, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,29- 3,39 (m, 2 H) 4,45- 4,68 (m, 2 H) 4,78- 5,06 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 10,32 (br. s., 1 H) 12,49 (br. s., 1 H)	559,4
K7PF-04408695	0,165	 <p>N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-((2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл)карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,89- 0,96 (m, 6 H), 1,58 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 1,79- 1,92 (m, 1 H), 1,98- 2,09 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,24- 2,39 (m, 1 H), 2,60- 2,70 (m, 1 H), 2,90- 3,05 (m, 2 H), 4,49- 4,74 (m, 2 H), 4,79- 5,06 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 10,31 (br. s., 1 H), 12,47 (br. s., 1 H)	501,4
K8PF-04408694	0,181	 <p>N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,88 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 2,12- 2,24 (m, 1 H), 2,50- 2,62 (m, 2 H), 2,82 (d, J=11,7 Гц, 1 H), 3,20- 3,30 (m, 1 H), 4,47- 4,66 (m, 2 H), 4,78- 5,01 (m, 2 H), 8,16 (br. s., 1 H), 10,34 (br. s., 1 H), 12,49 (br. s., 1 H)	515,4
K9PF-04451541	12,8	 <p>N-[5-флуор-2-(3-метоксипропокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-((2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл)карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) 0,91 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,01- 1,11 (m, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,67 (s, 3 H) 1,91- 1,98 (m, 2 H) 2,08 (s, 3 H) 2,15- 2,24 (m, 1 H) 2,53- 2,61 (m, 3 H) 2,76- 2,86 (m, 1 H) 3,16 (s, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 3,40- 3,49 (m, 3 H) 4,18- 4,32 (m, 2 H) 4,52- 4,66 (m, 2 H) 8,08- 8,19 (m, 1 H).	505

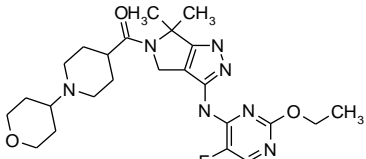
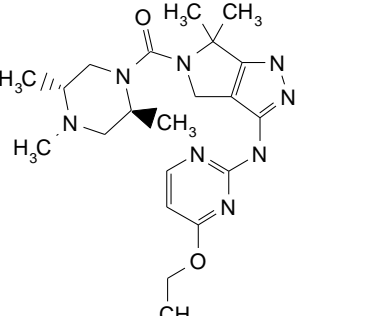
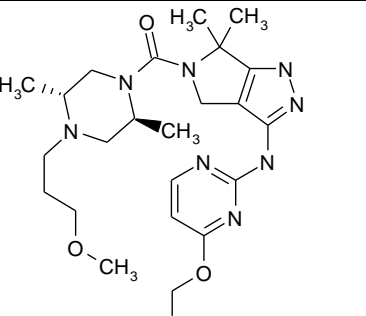
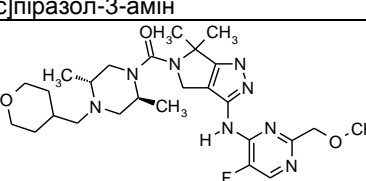
K10PF-044515404	28,4	 <p>6,6-диметил-5-([(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 0,91-1,04 (m, 6 H) 1,58 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 1,92- 1,99 (m, 2 H) 2,03- 2,13 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,27- 2,40 (m, 1 H) 2,65- 2,76 (m, 1 H) 2,93- 3,07 (m, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,39- 3,49 (m, 4 H) 4,18- 4,34 (m, 2 H) 4,54- 4,69 (m, 2 H) 8,12 (d, 1 H) 10,14 (s, 1 H).</p>	491
K11PF-04451538	42,7	 <p>N-[5-флуор-2-(2-метоксіетокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-([(2S)-2,4,5,5-тетраметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 0,91 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,02- 1,09 (m, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 2,16- 2,28 (m, 1 H) 2,53- 2,60 (m, 2 H) 2,77- 2,86 (m, 1 H) 3,16 (s, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,57- 3,70 (m, 2 H) 4,11 (s, 1 H) 4,27- 4,38 (m, 2 H) 4,50- 4,65 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H)</p>	491
K12PF-04444743	15,2	 <p>N-[5-флуор-2-(2-метоксіетокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-5-([(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл)-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 0,92-1,04 (m, 6 H) 1,58 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 1,82- 1,90 (m, 2 H) 2,04- 2,13 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,29- 2,40 (m, 1 H) 2,65- 2,75 (m, 1 H) 2,94- 3,06 (m, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,55- 3,68 (m, 2 H) 4,27- 4,41 (m, 2 H) 4,53- 4,67 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H)</p>	477
K13PF-04497672	26,5	 <p>2(S),5(S)-[диметил-4-метилпіперазин-1-іл]карбоніл-N-(5-флуор-2-етоксіпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,18 (b, 3 H), 1,38 (t, J=8 Гц, 3 H), 1,43 (b, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 2,36 (b, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,75 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 3,88 (m, 1H), 4,34 (q, J = 8 Гц, 2H), 4,63 (d, J=16 Гц, 1 H), 4,69 (d, J=16 Гц, 1 H), 7,96 (s, 1H), 8,41 (b, 1H).</p>	447

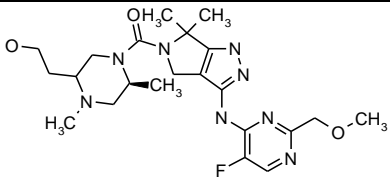
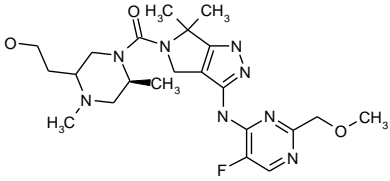
K14PF-04359663	71,7	 <p>[3-(2-Етокси-5-флуор-піримідин-4-іл-аміно)-6,6-диметил-4,6-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піразол-5-іл]-(R)-гексагідро-піроло[1,2-а]піразин-2-іл-метанон</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d ₃) δ м.д. 1,28 (t, J=8 Гц, 3 H), 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,65 (m, 3 H), 1,92 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,90 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 4,23 (q, J=8 Гц, 2 H), 4,51(d, J = 12 Гц, 1 H), 4,61 (d, J = 12 Гц, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 10,14 (s, 1H), 12,25 (b, 1 H)	445
K15PF-04418682-14	11,2	 <p>5-[[[(3S,8aS)-3,8a-диметилгексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]карбоніл]-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,15- 1,25 (m, 6 H) 1,42 (t, J=7,05 Гц, 3 H) 1,63- 1,87 (m, 8 H) 1,88- 1,99 (m, 2 H) 2,55- 2,66 (m, 1 H) 2,69- 2,79 (m, 1 H) 3,08- 3,39 (m, 4 H) 4,05- 4,18 (m, 1 H) 4,37 (q, J=7,05 Гц, 2 H) 4,53 (d, J=12,84 Гц, 1 H) 4,78 (d, J=12,84 Гц, 1 H) 8,00 (d, J=2,77 Гц, 1 H) 8,66 (brs, 1 H)	473
K16PF-04437537-14	38,4	 <p>5-[[[(3S)-3,4-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 0,97 (d, J=6,06 Гц, 2 H), 1,30 (t, J=7,07 Гц, 3 H), 1,61 (s, 5 H), 2,06 (td, J=6,32, 3,28 Гц, 1 H), 2,12- 2,17 (m, 1 H), 2,18 (s, 2 H), 2,43 (dd, J=12,25, 9,98 Гц, 1 H), 2,69 (d, J=11,12 Гц, 1 H), 2,76- 2,85 (m, 1 H), 3,20- 3,29 (m, 1 H), 3,32 (s, 7 H), 4,27 (q, J=6,99 Гц, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 8,10 (s, 1 H)	456
K17PF-04411059-14??	44,4	 <p>5-[[[(3R)-3,4-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d ₃) δ м.д. 1,17- 1,26 (m, 3 H), 1,35 (t, J=6,95 Гц, 3 H), 1,67 (d, J=3,03 Гц, 6 H), 2,11 (dt, J=4,99, 2,43 Гц, 5 H), 2,53 (s, 3 H), 2,71 (s, 1 H), 2,86 (s, 1 H), 3,43 (d, J=11,12 Гц, 2 H), 4,32 (q, J=7,07 Гц, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 7,99 (d, J=2,78 Гц, 1 H), 8,42 (s, 1 H). Розрах. для C ₂₀ H ₂₉ FN ₈ O (M+H): 317.	433

K18PF-04470255	25,3	 <p>5-([(2S,5R)-2,5-диметил-4-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперазин-1-іл]карбоніл)-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 0,94-1,07 (m, 6 H) 1,23- 1,35 (m, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 1,67 (s, 3 H) 1,95- 2,08 (m, 1 H) 2,33- 2,48 (m, 6 H) 2,76- 2,91 (m, 2 H) 3,03- 3,18 (m, 2 H) 4,18- 4,32 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H)</p>	529
K19PF4612745, 110671-0478	<10	 <p>5-([(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]піперазин-1-іл]карбоніл)-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆) δ 0,89 - 0,97 (m, 3 H) 0,97 - 1,05 (m, 3 H) 1,05 - 1,20 (m, 3 H) 1,21 - 1,35 (m, 3 H) 1,51 (br. s., 1 H) 1,57 (s, 3 H) 1,67 (s, 5 H) 1,94 (br. s., 1 H) 2,37 - 2,47 (m, 3 H) 2,54 (d, J=0,75 Гц, 1 H) 2,76 - 2,89 (m, 1 H) 3,03 - 3,12 (m, 1 H) 3,12 - 3,21 (m, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,76 - 3,90 (m, 2 H) 4,18 - 4,36 (m, 2 H) 4,53 - 4,74 (m, 2 H) 8,08 - 8,22 (m, 1 H) 10,14 (br. s., 1 H)</p>	531
K20PF-04418388-14	26	 <p>N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-([(3S,8aS)-3-ізопропілгексагідропіроло[1,2-a]піразин-2(1H)-іл]карбоніл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 0,83- 1,05 (m, 7 H) 1,30- 1,51 (m, 4 H) 1,61- 1,95 (m, 10 H) 2,21- 2,46 (m, 2 H) 2,92- 3,11 (m, 2 H) 3,14- 3,32 (m, 1 H) 3,49- 3,57 (m, 1 H) 3,59- 3,76 (m, 1 H) 4,36 (q, J=6,97 Гц, 2 H) 4,54-4,60 (m, 1 H) 4,75- 4,92 (m, 1 H) 8,00 (d, J=2,52 Гц, 1 H)</p>	487
K21PF4644908, 110671-0497	<10	 <p>5-([(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл]карбоніл)-N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	<p>1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d₆) δ 0,92 - 1,08 (m, 6 H) 1,28 (t, J=6,97 Гц, 3 H) 1,32 - 1,44 (m, 1 H) 1,46 - 1,55 (m, 2 H) 1,57 (s, 3 H) 1,67 (s, 3 H) 2,08 - 2,21 (m, 1 H) 2,51 - 2,58 (m, 1 H) 2,53 (s, 1 H) 2,68 - 2,86 (m, 3 H) 3,04 - 3,15 (m, 1 H) 3,15 - 3,26 (m, 2 H) 3,26 - 3,48 (m, 3 H) 3,77 - 3,95 (m, 2 H) 4,16 - 4,34 (m, 2 H) 4,51 - 4,70 (m, 1 H) 8,10 (d, J=3,01 Гц, 1 H) 10,15 (br. s., 1 H)</p>	517

K22PF4685186, 110636-0324	15,3	 <p>4-(((2R,5S)-4-([3-[(2-етокси-5-флуорпиримидин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)метил]тетрагідро-2H-піран-4-ол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) □млн ⁻¹ ¹ 0,96 (d, J=4,52 Гц, 3 H), 1,04 (d, J=5,84 Гц, 3 H), 1,22 - 1,44 (m, 5 H), 1,51 - 1,74 (m, 8 H), 2,06 - 2,24 (m, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,52 - 2,68 (m, 2 H), 2,99 - 3,09 (m, 1 H), 3,11 - 3,22 (m, 1 H), 3,52 - 3,70 (m, 4 H), 4,09 (br. s., 1 H), 4,19 - 4,35 (m, 2 H), 4,50 - 4,73 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H), 12,17 (br. s., 1 H).	547
K23PF4713895, 110636-0340	<10	 <p>(PF4713895, 110636-0340) Isomer A 2-((5S)-4-([3-[(2-етокси-5-флуорпиримидин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,95 (d, J=6,03 Гц, 3 H), 1,30 (t, J=6,97 Гц, 3 H), 1,42 - 1,54 (m, 1 H), 1,58 (s, 3 H), 1,64 - 1,77 (m, 4 H), 1,83 - 1,99 (m, 1 H), 2,09 - 2,27 (m, 4 H), 2,51 - 2,59 (m, 1 H), 2,66 - 2,79 (m, 1 H), 2,94 - 3,13 (m, 2 H), 3,37 - 3,51 (m, 2 H), 4,27 (q, J=6,84 Гц, 2 H), 4,52 - 4,72 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 12,42 (br. s., 1 H).	477
K24PF4714501, 110636-0344	<10	 <p>2-((5S)-4-([3-[(2-етокси-5-флуорпиримидин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,19 (d, J=6,59 Гц, 3 H), 1,29 (t, J=7,06 Гц, 3 H), 1,39 - 1,55 (m, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,63 (s, 3 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 1,97 - 2,10 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,23 - 2,36 (m, 1 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,70 - 2,89 (m, 1 H), 3,04 - 3,15 (m, 1 H), 3,39 - 3,48 (m, 2 H), 3,62 - 3,76 (m, 1 H), 4,26 (q, J=6,97 Гц, 2 H), 4,45 - 4,67 (m, 2 H), 8,11 (d, J=2,83 Гц, 1 H), 10,12 (s, 1 H).	477
K25PF4730769, 110636-0357	36,5	 <p>2-((5S)-4-([3-[(5-флуор-2-метоксипіримидин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,10 (d, J=6,03 Гц, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,88 - 2,03 (m, 1 H), 2,32 (t, J=11,40 Гц, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,76 - 2,89 (m, 1 H), 2,88 - 3,07 (m, 2 H), 3,08 - 3,23 (m, 1 H), 3,28 - 3,43 (m, 2 H), 3,66 - 3,78 (m, 2 H), 3,82 - 3,93 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 4,62 - 4,84 (m, 2 H), 7,99 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 8,92 (br. s., 1 H).	463
K26PF4730773, 110636-0358	54,7	 <p>2-((5S)-4-([3-[(5-флуор-2-метоксипіримидин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) □□□млн ⁻¹ 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 1,38 (d, J=6,59 Гц, 3 H), 1,76 (d, J=2,64 Гц, 7 H), 2,00 - 2,23 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,50 - 2,63 (m, 2 H), 2,73 - 2,87 (m, 1 H), 3,14 - 3,44 (m, 2 H), 3,68 - 3,88 (m, 2 H), 3,95 (s, 4 H), 4,74 (s, 2 H), 7,99 (d, J=2,64 Гц, 1 H)	463

L1PF-04246509	16,8	 <p>N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д. 1,28 (2 H, t, J=7,07 Гц), 1,68 (4 H, s), 1,91 (2 H, s), 1,91- 1,95 (1 H, m), 2,13 (2 H, d, J=9,09 Гц), 2,19 (2 H, s), 2,68 (1 H, d, J=5,31 Гц), 3,32 (8 H, s), 4,22 (2 H, q, J=7,07 Гц), 4,90 (1 H, d, J=3,28 Гц), 8,12 (1 H, s), 10,18 (1 H, s).	436
L2PF-04451476	168	 <p>N-[5-флуор-2-(2-метоксіетокси)піримідин-4-іл]-5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,68 (s, 6 H), 1,84- 2,09 (m, 4 H), 2,10- 2,16 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,60- 2,74 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,55- 3,66 (m, 2 H), 4,22- 4,38 (m, 2 H), 4,79- 4,96 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 10,14 (br. s., 1 H), 12,46 (br. s., 1 H)	466,4
L3PF-04451471	58,6	 <p>N-[5-флуор-2-(3-метоксипропокси)піримідин-4-іл]-5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,68 (s, 6 H), 1,83- 1,97 (m, 4 H), 1,97- 2,09 (m, 2 H), 2,09- 2,15 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,59- 2,71 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,45 (t, J=6,3 Гц, 2 H), 4,21 (t, J=6,3 Гц, 2 H), 4,83- 4,98 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 10,15 (br. s., 1 H), 12,47 (br. s., 1 H).	480,4
L4PF-04427545	1,71	 <p>5-[(4-флуор-1-метилпіперидин-4-іл)карбоніл]-N-[5-флуор-2-(2,2,2-трифлуоретокси)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,68 (s, 6 H) 1,80- 1,90 (m, 2 H) 1,92- 2,11 (m, 2 H) 2,10- 2,16 (m, J=8,48 Гц, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,58- 2,71 (m, 2 H) 4,78- 5,00 (m, 4 H) 8,13- 8,23 (m, J=3,01 Гц, 1 H) 8,29 (br. s., 2 H)	490,4
L5PF-04362429	129	 <p>N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[1-(3,3,3-трифлуорпропіл)піперидин-4-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) 1,26- 1,35 (m, 3 H) 1,56- 1,71 (m, 12 H) 1,92- 2,02 (m, 2 H) 2,32- 2,46 (m, 3 H) 2,88- 3,02 (m, 3 H) 4,20- 4,30 (m, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 8,04- 8,17 (m, 1 H) 10,18 (s, 1 H)	500

L6PF-04360445	181	 <p>N-(2-етокси-5-флуорпіримідин-4-іл)-6,6-диметил-5-[[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,24- 1,36 (m, 3 H) 1,38- 1,55 (m, 2 H) 1,57- 1,69 (m, 10 H) 2,03- 2,22 (m, 2 H) 2,26- 2,45 (m, 2 H) 2,83- 3,00 (m, 2 H) 3,12- 3,27 (m, 4 H) 3,79- 3,96 (m, 2 H) 4,25 (q, J=6,8 Гц, 2 H) 4,68- 4,89 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 10,17 (br. s., 1 H) 12,41 (br. s., 1 H)	488,4
M1PF-04484670	4,24	 <p>N-(4-етоксипіримідин-2-іл)-6,6-диметил-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-триметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃ -d) δ м.д. 1,09 (m, 6 H) 1,42 (m, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,71 (m, 2 H) 2,83 (m, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,30 (bs, 2 H) 4,38 (m, 2 H) 4,44-4,67 (m, 2 H) 6,27 (m, 1 H) 8,16 (m, 1 H)	429
M2PF-04489044	16,1	 <p>N-(4-етоксипіримідин-2-іл)-5-[[[(2S,5R)-4-(3-метоксипропіл)-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбоніл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) □□□□млн ⁻¹ 0,97 (m, 6 H) 1,32 (m, 3 H) 1,56 (s, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 1,85- 2,00 (m, 2 H) 2,12- 2,28 (m, 1 H) 2,31- 2,45 (m, 2 H) 2,58- 2,70 (m, 1 H) 2,70- 2,86 (m, 2 H) 2,96- 3,11 (m, 2 H) 3,21 (m, 5 H) 4,26- 4,42 (m, 2 H) 4,42- 4,58 (m, 2 H) 6,20- 6,35 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 9,96 (bs, 1H) 11,96 (bs, 1H)	487
N1PF4645798, 110636-0297	<10	 <p>5-[[[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)піперазин-1-іл]карбоніл]-N-[5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл]-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-амін</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,94 (d, J=5,27 Гц, 3 H), 0,99 (d, J=5,84 Гц, 3 H), 1,03 - 1,22 (m, 2 H), 1,45 - 1,78 (m, 10 H), 1,82 - 1,98 (m, 2 H), 2,33 - 2,47 (m, 2 H), 2,83 (d, J=9,04 Гц, 1 H), 3,07 (d, J=9,04 Гц, 2 H), 3,20 - 3,30 (m, 2 H), 3,82 (d, J=10,17 Гц, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,58 - 4,76 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 10,28 (br. s., 1 H), 12,36 (br. s., 1 H).	531

N2PF4723256, 110636-0352	<10	 <p>2-((5S)-4-([3-([5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) □□млн ⁻¹ 1,11 (d, J=5,84 Гц, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,85 - 1,99 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,92 - 3,09 (m, 3 H), 3,10 - 3,24 (m, 1 H), 3,32 - 3,46 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,68 - 3,80 (m, 1 H), 3,80 - 3,95 (m, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,66 - 4,88 (m, 3 H), 8,19 (d, J=2,83 Гц, 1 H), 9,24 (br. s., 1 H)	477
N3PF-4723257, 110636-0353	15,6	 <p>2-((5S)-4-([3-([5-флуор-2-(метоксиметил)піримідин-4-іл)аміно]-6,6-диметил-4,6-дигідропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]карбоніл)-1,5-диметилпіперазин-2-іл)етанол</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,30 - 1,38 (m, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,81 - 1,90 (m, 1 H), 1,94 - 2,03 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,49 - 2,63 (m, 2 H), 2,75 - 2,86 (m, 1 H), 3,14 - 3,29 (m, 1 H), 3,29 - 3,39 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,72 - 3,85 (m, 2 H), 3,86 - 4,00 (m, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,59 - 4,73 (m, 2 H), 8,23 (d, J=2,83 Гц, 1 H), 9,17 (br. s., 1 H)	477