

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091372** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.10.05

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.03

(54) **ПРОИЗВОДНОЕ ПИРРОЛО(ПИРАЗОЛО)ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА LRRK2**

(31) **62/594,773**

(32) **2017.12.05**

(33) **US**

(86) **PCT/KR2018/015184**

(87) **WO 2019/112269 2019.06.13**

(71) Заявитель:

ОСКОТЕК ИНК. (KR)

(72) Изобретатель:

Ким Дзунг-Хо, Чой Дзанг-Сик, Парк Сонг-Еун, Ким Хва Сил, Дзунг Донг-Сик, Кох Дзонг-Сунг, Ким Се-Вон (KR), Ли Джекью (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производному пирроло(пиразоло)пиримидина, обладающему эффективностью в качестве ингибитора LRRK2, способу его получения и фармацевтической композиции для профилактики или лечения дегенеративных заболеваний головного мозга, содержащей его.

A1

202091372

202091372

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563179EA/23

ПРОИЗВОДНОЕ ПИРРОЛО(ПИРАЗОЛО)ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА LRRK2

Область техники

Настоящее изобретение относится к производному пирроло(пиразоло)пиримидина, обладающему эффективностью в качестве ингибитора LRRK2(богатая лейцином повторная киназа 2), и к фармацевтической композиции, содержащей ее, для профилактики или лечения дегенеративного заболевания головного мозга.

Уровень техники

LRRK2(богатая лейцином повторная киназа 2) является членом семейства богатых лейцином повторных киназ. Она состоит из последовательности из 2527 аминокислот с высокой степенью консервативности среди межвидовых. LRRK2 имеет две функции одновременно с активностью GTP-гидролазы(GTPase) и серин-треонинкиназы.

Сообщается, что LRRK2 высоко экспрессируется в дофаминовых нейронах коры головного мозга, черной субстанции, стриатуме, гиппокампе, мозжечке, связанных с патогенезом болезни Паркинсона. В посмертном исследовании экспрессия LRRK2 наблюдалась в аномальных белковых агрегатах, называемых тельцами Леви, которые приводят к определенным дофаминовым нейронам у пациентов с болезнью Паркинсона.

Кроме того, было подтверждено, что мутация LRRK2 с повышенной киназной активностью (мутант с приобретением функции) тесно связана с появлением аутосомно-доминантной болезни Паркинсона с поздним началом. Таким образом, известно, что гиперактивность LRRK2 играет важную роль в возникновении и развитии болезни Паркинсона.

В частности, когда нормальная LRRK2 сверхэкспрессируется в нейронах, это приводит к индукции апоптоза. Подтверждено, что эти физиологические изменения в клетках, происходящих из LRRK2, очень похожи на изменения в клетках, вызванных процессом гибели нейронов у пациентов с болезнью Паркинсона. Аберрантная активность LRRK2 имеет высокую клиническую связь с началом и прогрессированием болезни Паркинсона. Ожидается, что модуляция активности LRRK2 будет полезна для контроля как нейронального апоптоза, так и нейроцитарных воспалительных реакций, которые являются наиболее важным патологическим подтверждением болезни Паркинсона.

Между тем, 40% пациентов, которые в настоящее время проходят лечение лекарственными средствами от болезни Паркинсона, испытывали двигательную флуктуацию. Кроме того, частота пациентов, испытывающих двигательную флуктуацию, увеличивается на 10% в год в связи с возникновением лекарственной устойчивости через определенный промежуток времени (например, от 4 до 6 лет от начала заболевания).

Соответственно, существует необходимость в разработке нового низкомолекулярного лекарственного средства с возможностью перорального введения и обеспечивающего приемлемый профиль безопасности.

Раскрытие сущности изобретения

Техническая задача

Таким образом, как результаты исследований, авторы настоящего изобретения разработали и синтезировали новое производное пирроло(пиразоло)пиримидина для селективного ингибирования LRRK2. Было подтверждено, что производные обладали превосходной ингибирующей активностью в отношении LRRK2, благодаря чему настоящее изобретение было завершено.

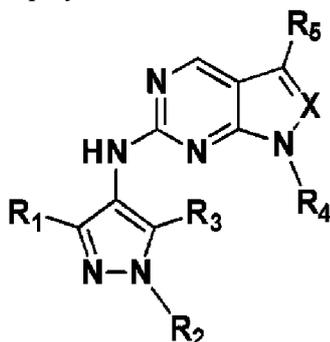
Соответственно, целью настоящего изобретения является создание нового соединения, обладающего превосходным ингибирующим действием на активность LRRK2.

Другой целью настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции для профилактики или лечения дегенеративного заболевания головного мозга, которая включает соединение в качестве активного ингредиента.

Решение задачи

Один аспект настоящего изобретения относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из соединения, представленного следующей формулой 1, и его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства и изомера:

[Формула 1]



В приведенной выше формуле,

X представляет собой CH или N;

R₁ представляет собой водород, галоген или C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ алкокси C₃₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или C₆₋₁₀ арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

где 4-7-членный гетероциклоалкил может быть замещен C₁₋₄ алкилом, C₁₋₄ алкилкарбонилем, незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами, C₃₋₆ циклоалкилкарбонилем, 4-7-членным гетероциклоалкилкарбонилем, незамещенным или замещенным C₁₋₄ алкилом, C₁₋₄ алкилсульфонилом, C₃₋₆ циклоалкилсульфонилом или оксетанилом, и

гетероциклоалкил включает по меньшей мере один атом, выбранный из N, O и S,

R₃ представляет собой водород, галоген или C₁₋₄ алкил;

R₄ представляет собой C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами; и

R₅ представляет собой галоген или C₁₋₄ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами.

Другой аспект настоящего изобретения предоставляет фармацевтическую композицию для профилактики или лечения дегенеративного заболевания головного мозга, которая включает соединение в качестве активного ингредиента.

Полезные эффекты изобретения

Производное пирроло(пиразоло)пиримидина по настоящему изобретению обладает превосходной селективной ингибирующей активностью в отношении LRRK2 и может быть использовано в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения дегенеративного заболевания головного мозга, включая болезнь Паркинсона.

Лучший вариант осуществления изобретения

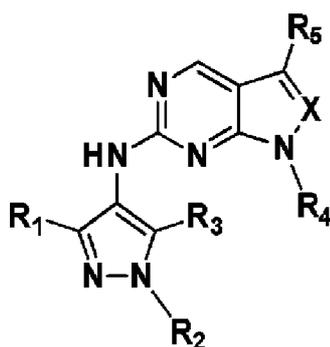
Далее изобретение будет подробно описано со ссылкой на варианты осуществления. Варианты осуществления не ограничиваются тем, что раскрывается ниже. Скорее, они могут быть изменены в различных формах, если сущность изобретения не изменяется.

В настоящем описании, когда часть упоминается как "включающая" компонент, это означает, что компонент может быть дополнительно включен, а не исключать другие компоненты, если не указано иное.

В этом описании примеры галогена включают фтор, хлор, бром и йод.

Один вариант осуществления предоставляет соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения, представленного следующей формулой 1, и его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства и изомера.

[Формула 1]



В приведенной выше формуле,

X представляет собой CH или N;

R₁ представляет собой водород, галоген или C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ алкокси C₃₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или C₆₋₁₀ арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

где 4-7-членный гетероциклоалкил может быть замещен C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкилкарбонилем, незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами, C_{3-6} циклоалкилкарбонилем, 4-7-членным гетероциклоалкилкарбонилем, незамещенным или замещенным C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкилсульфонилом, C_{3-6} циклоалкилсульфонилом или оксетанилом, и

гетероциклоалкил включает по меньшей мере один атом, выбранный из N, O и S,

R_3 представляет собой водород, галоген или C_{1-4} алкил;

R_4 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами; и

R_5 представляет собой галоген или C_{1-4} алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами.

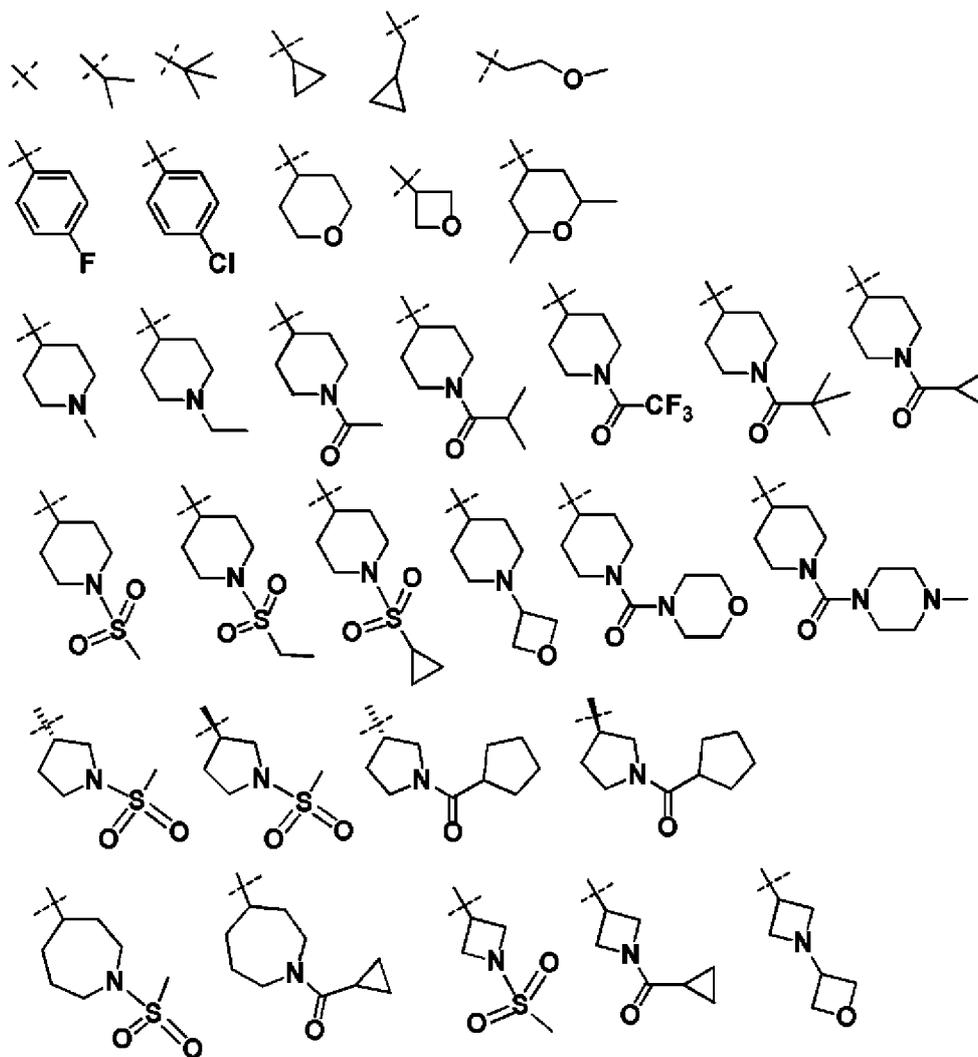
Согласно варианту осуществления R_1 представляет собой водород, галоген, трифтор C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

Согласно варианту осуществления, R_4 представляет собой трифтор C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

Согласно варианту осуществления, R_5 представляет собой галоген, трифтор C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил.

Согласно варианту осуществления, R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкокси C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или C_{6-10} арил, замещенный F или Cl, где 4-7-членный гетероциклоалкил замещен C_{1-4} алкилом, трифтор C_{1-4} алкилкарбонилем, C_{1-4} алкилкарбонилем, C_{3-6} циклоалкилкарбонилем, 4-7-членным гетероциклоалкилкарбонилем, незамещенным или замещенным C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкилсульфонилом, C_{3-6} циклоалкилсульфонилом или оксетанилом, и гетероциклоалкил содержит, по меньшей мере, один атом, выбранный из N и O.

Согласно варианту осуществления, R_2 может быть выбран из следующих заместителей.



В вышеуказанных заместителях,



и относятся к участкам, подлежащим связыванию.

Согласно варианту осуществления, соединение, представленное формулой 1, может быть выбрано из группы, состоящей из следующих соединений.

- 1) N-(5-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-метил-5-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 2) 5-хлор-N-(1-изопропил-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 3) 5-хлор-N-(3-хлор-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 4) 5-хлор-7-метил-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 5) 5-хлор-N-(5-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 6) 5-хлор-N-(5-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-

d]пиримидин-2-амин,

7) 5-хлор-N-(3-хлор-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

8) 5-хлор-N-(3-хлор-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

9) 5-хлор-N-(1-изопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

10) 5-хлор-N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

11) N-(1-бутил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-5-хлор-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

12) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

13) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

14) 5-хлор-N-(3-хлор-1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

15) 5-хлор-N-(3-хлор-1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-7-циклопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

16) 5-хлор-N-(5-хлор-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

17) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

18) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

19) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

20) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-этилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

21) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

22) 5-хлор-N-(5-хлор-1-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

23) 1-(4-(5-хлор-4-(5-хлор-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон,

24) (4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон,

25) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

26) 1-(4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1H-

пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он,

27) 5-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

28) 5-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

29) 5-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-циклопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

30) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-циклопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

31) (4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(морфолино)метанон,

32) (4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон,

33) 1-(4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

34) 5-хлор-N-(3,5-диметил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

35) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

36) (R)-5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

37) (S)-5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

38) (R)-(3-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)(циклопентил)метанон,

39) (S)-(3-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)(циклопентил)метанон,

40) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

41) (3-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанон,

42) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)азепан-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,

43) (4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1H-пиразол-1-ил)азепан-1-ил)(циклопропил)метанон,

44) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,

45) 3-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,

46) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-

циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,

47) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,

48) 1-(4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанон,

49) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,

50) 3-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,

51) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)азепан-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,

52) (4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)азепан-1-ил)(циклопропил)метанон,

53) 1-(4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

54) (4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(морфолино)метанон,

55) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,

56) (4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон,

57) (4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон,

58) 1-(4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон,

59) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,

60) (3-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанон,

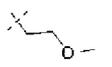
61) 3-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,

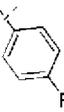
62) 3-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

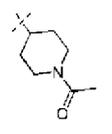
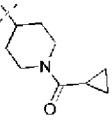
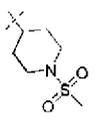
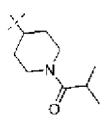
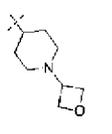
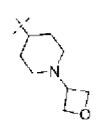
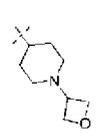
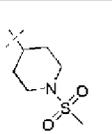
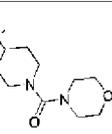
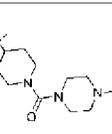
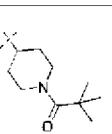
Согласно варианту осуществления, степень ингибирования LRRK2 (IC₅₀) в зависимости от заместителя соединения, представленного формулой 1, является такой, как показано в таблице 1 ниже. (++++: от 0 до 10 нМ, +++: от 10 нМ до 100 нМ, ++: от 100 нМ до 1000 нМ, +: от 1000 нМ до 10000 нМ).

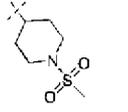
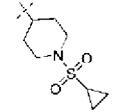
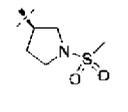
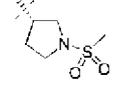
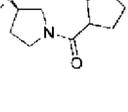
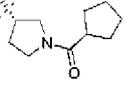
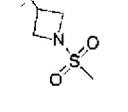
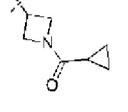
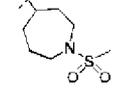
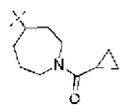
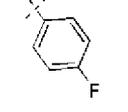
[Таблица 1]

№.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X	IC ₅₀
----	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	------------------

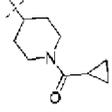
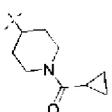
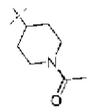
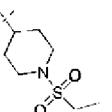
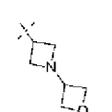
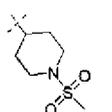
1	H	Me	Cl	Me	CF ₃	CH	++
2	OMe		H	Me	Cl	CH	+++
3	Cl		H	Me	Cl	CH	+++
4	CF ₃		H	Me	Cl	CH	++
5	H	Me	Cl	Me	Cl	CH	+++
6	H	Me	Cl	Et	Cl	CH	+++
7	Cl		H		Cl	CH	+++
8	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
9	CF ₃		H	Me	Cl	CH	++
10	CF ₃		H	Me	Cl	CH	++
11	CF ₃		H	Me	Cl	CH	+

12	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
13	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
14	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
15	Cl		H		Cl	CH	+++
16	H		Cl	Et	Cl	CH	+++
17	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
18	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
19	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
20	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
21	Cl		H	Et	Cl	CH	++
22	H		Cl	Et	Cl	CH	++

23	H		Cl	Me	Cl	CH	+++
24	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
25	Cl		H	Et	Cl	CH	++++
26	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
27	H		Cl	Me	Cl	CH	+++
28	H		Cl	Et	Cl	CH	++++
29	H		Cl		Cl	CH	+++
30	Cl		H		Cl	CH	++++
31	Cl		H	Et	Cl	CH	++++
32	Cl		H	Et	Cl	CH	++++
33	Cl		H	Et	Cl	CH	++++

34	Me		Me	Et	Cl	CH	++
35	Cl		H	Et	Cl	CH	++++
36	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
37	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
38	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
39	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
40	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
41	Cl		H	Et	Cl	CH	+++
42	Cl		H	Et	Cl	CH	++++
43	Cl		H	Et	Cl	CH	++++
44	Cl		H	Et	Cl	N	+++

45	H		Cl	Et	Cl	N	+++
46	Cl		H		Cl	N	++++
47	Cl		H	Et	Cl	N	++++
48	Cl		H	Et	Cl	N	+++
49	Cl		H	CH ₂ CF ₃	Cl	N	+++
50	H		Cl	CH ₂ CF ₃	Cl	N	+++
51	Cl		H	Et	Cl	N	++++
52	Cl		H	Et	Cl	N	++++
53	Cl		H	Et	Cl	N	++++
54	Cl		H	Et	Cl	N	++++
55	Cl		H	Et	Cl	N	++++

56	Cl		Me	Et	Cl	N	++
57	Cl		H	Et	Cl	N	++++
58	Cl		H	Et	Cl	N	++++
59	Cl		H	Et	Cl	N	++++
60	Cl		H	Et	Cl	N	+++
61	H		Cl	Et	Cl	N	+++
62	H		Cl	Et	Cl	N	+++

Согласно варианту осуществления, примеры фармацевтически приемлемой соли соединения, представленного формулой 1, включают соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, соли аммония, соли аминов, соли присоединения кислоты, соли гидратов и тому подобное. Они могут быть нетоксичными и растворимыми в воде. Например, они могут быть солями неорганических кислот, такими как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, фосфат и нитрат; и солями органических кислот, такие как ацетат, формиат, лактат, тартрат, таннат, сукцинат, малеат, фумарат, бензоат, цитрат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, изетионат, глюкуронат, глюконат и солями жирных кислот.

Согласно варианту осуществления, фармацевтически приемлемая соль может быть одной или несколькими, выбранными из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромид, гидройодида, сульфата, нитрата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната и толуолсульфоната.

Гидрат и сольват соединения, представленного формулой 1, в соответствии с вариантом осуществления могут быть получены способом, хорошо известным в данной

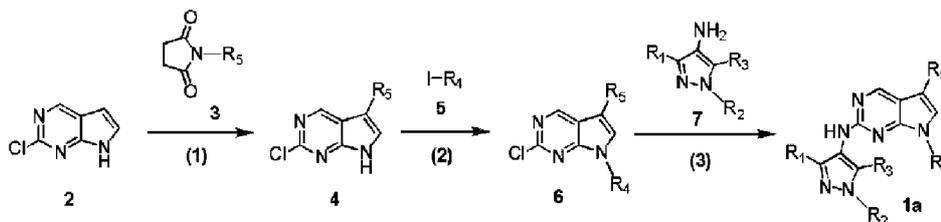
области. В частности, они могут представлять собой гидрат и сольват, с которыми связаны от 1 до 5 молекул воды и растворителя на основе спирта (особенно этанол или тому подобное), соответственно, и они предпочтительно являются нетоксичными и растворимыми в воде.

Пролекарство соединения, представленного формулой 1, в соответствии с вариантом осуществления представляет собой химическое производное, способное превращаться в соединение, представленное формулой 1, *in vivo* при введении. Оно может быть получено способом, хорошо известным в данной области.

Изомер соединения, представленного формулой 1, в соответствии с вариантом осуществления включает оптические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры и их смеси), а также конформационные изомеры и позиционные изомеры.

Соединение формулы 1a (где X представляет собой CH) в соответствии с вариантом осуществления может быть получено способом, показанным на схеме реакции 1 ниже.

[Схема реакции 1]



На схеме реакции 1 $R_1 - R_5$ имеют значения, определенные в формуле 1 выше.

Конкретно, соединение формулы 1a может быть получено способом, который включает (1) взаимодействие соединения формулы 2 с соединением формулы 3 в органическом растворителе с получением соединения формулы 4; (2) взаимодействие соединения формулы 4 с соединением формулы 5 в органическом растворителе с получением соединения формулы 6; и (3) взаимодействие соединения формулы 6 с соединением формулы 7 в органическом растворителе с получением соединения формулы 1a.

Органический растворитель может быть по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из ацетона, 1,4-диоксана, метилэтилкетона, N, N-диметилформаида, N-метилпирролидона и этилацетата, но он не ограничивается этим.

Например, на стадии (1) соединение формулы 2 может взаимодействовать с N-хлорсукцинимидом (NCS) в растворителе N, N-диметилформаид в течение 1-2 часов при комнатной температуре с получением соединения формулы 4.

Например, на стадии (2) соединение формулы 4 можно подвергать взаимодействию с гидроксидом калия и соединением формулы 5 в растворителе N, N-диметилформаид в течение 2 часов при комнатной температуре с получением соединения формулы 6.

Альтернативно, в отличие от вышеуказанных стадий (1) и (2), после того, как соединение формулы 2 подвергают взаимодействию с йодом и гидроксидом калия в

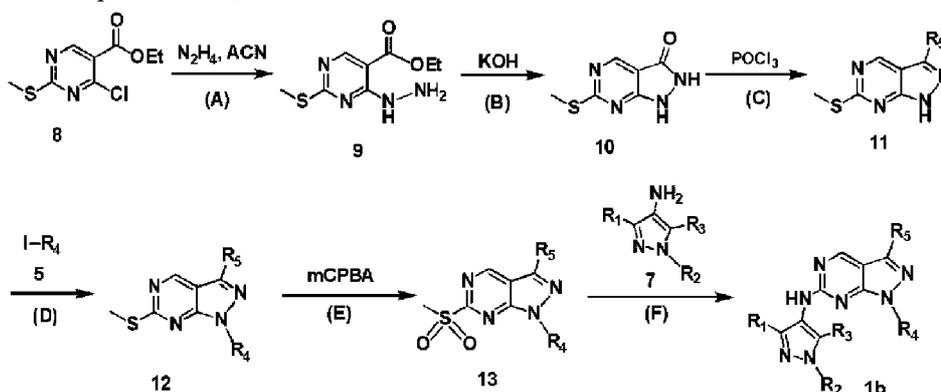
растворителе N, N-диметилформаид при температуре от 0°C до комнатной температуры, к этому добавляют йодметан с последующей реакцией с метилфторсульфонилдифторацетатом (MFSDA) при 100-130°C в течение 4 часов с получением 2-хлор-7-метил-5-(трифторметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина.

На стадии (3), например, после того, как соединение формулы 6 и соединение формулы 7 растворяют в этанольном растворителе, к этому добавляют хлористоводородную кислоту, которая взаимодействует при 80°C в течение 12 часов с получением соединения Формула 1а.

Альтернативно, ацетат палладия (II) (0,1-0,5 экв.), Ксантофос (0,5 -1,0 экв.), карбонат калия (2-3 экв.), соединения 6 и 7 взаимодействовали в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан при температуре от 80 до 110°C в течение 10-12 часов с получением соединения формулы 1а.

Соединение формулы 1b (где X представляет собой N) в соответствии с вариантом осуществления может быть получено способом, как показано на схеме реакции 2 ниже.

[Схема реакции 2]



На схеме реакции 2 $R_1 - R_5$ имеют значения, определенные в формуле 1 выше.

В частности, соединение формулы 1b может быть получено способом, который включает (A) взаимодействие соединения формулы 8 с N_2H_4 и ацетонитрилом (ACN) с получением соединения формулы 9; (B) взаимодействие соединения формулы 9 с KOH с получением соединения формулы 10; (C) взаимодействие соединения формулы 10 с фосфорилхлоридом ($POCl_3$) с получением соединения формулы 11; (D) взаимодействие соединения формулы 11 с соединением формулы 5 в органическом растворителе с получением соединения формулы 12; (E) взаимодействие соединения формулы 12 с м-хлорпероксибензойной кислотой (mCPBA) в органическом растворителе с получением соединения формулы 13; и (F) взаимодействие соединения формулы 13 с п-толуолсульфонокислотой и соединением формулы 7 в органическом растворителе с получением соединения формулы 1b.

Органический растворитель может быть, по меньшей мере, одним, выбранным из группы, состоящей из ацетона, дихлорметана, 1,4-диоксана, метилэтилкетона, N, N-диметилформаид, N-метилпирролидона и этилацетата, но он не ограничивается ими.

Например, на стадии (A) соединение формулы 8 можно подвергать

взаимодействию с N_2H_4 и ацетонитрилом (ACN) в течение 1-2 часов при комнатной температуре с получением соединения формулы 9.

Например, на стадии (B) соединение формулы 9 можно подвергать взаимодействию с 10% KOH при 90-110°C в течение 2-3 часов с получением соединения формулы 10.

Например, на стадии (C) соединение формулы 10 можно подвергать взаимодействию с фосфорилхлоридом ($POCl_3$) при 90-110°C с получением соединения формулы 11.

Например, на стадии (D) соединение формулы 11 можно подвергать взаимодействию с соединением формулы 5 в растворителе N, N-диметилформамид при 0°C до комнатной температуры в течение 2 часов с получением соединения формулы 12.

Например, на стадии (E) соединение формулы 12 можно подвергать взаимодействию с м-хлорпероксибензойной кислотой (mCPBA) в дихлорметане или N, N-диметилформамиде при комнатной температуре в течение 4 часов с получением соединения формулы 13.

Например, на стадии (F) соединение формулы 13 можно подвергать взаимодействию с п-толуолсульфоновой кислотой и соединением формулы 7 в растворителе N-метилпирролидон при 100-120°C в течение 6 часов с получением соединения формулы 1b.

Для синтеза соединений формул 10 и 11 была сделана ссылка на литературу (Hauser, Martin. et al., J. Org. Chem. 1960, 25, 1570-1573; J. Org. Chem. 1961, 26, 451-455; and Liu, Jing. et al., ACS Comb. Sci. 2011, 13, 414-420).

Соединение, представленное формулой 1 в соответствии с вариантом осуществления, и его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство и изомер имеют высокую ингибирующую активность в отношении LRRK2, а также превосходную селективность в отношении других киназ. Таким образом, соединение, представленное формулой 1, и его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство и изомер являются полезными в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения дегенеративного заболевания головного мозга, которое требует ингибирования активности LRRK2.

Один вариант осуществления предоставляет фармацевтическую композицию для профилактики или лечения дегенеративного заболевания головного мозга, которая включает соединение в качестве активного ингредиента.

Согласно варианту осуществления, дегенеративное заболевание головного мозга может быть болезнью Паркинсона.

Согласно варианту осуществления, фармацевтическая композиция обладает ингибирующей активностью, селективной к LRRK2 (богатая лейцином повторная киназа 2).

Согласно варианту осуществления, фармацевтическая композиция может включать одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок. Например, смазывающие

вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк; эксципиенты, такие как лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и специфические комплексные силикаты; и различные носители могут быть использованы для получения таблеток. Кроме того, тип носителя может варьироваться в зависимости от растворимости, химических свойств и способа введения активного ингредиента.

Фармацевтическая композиция может быть получена в соответствии с общепринятыми способами с использованием одной или нескольких фармацевтически приемлемых добавок. Добавки могут включать, в частности, разбавители, стерилизованные водные среды и различные нетоксичные органические растворители. При необходимости можно дополнительно добавить подсластители, ароматизаторы, красители или стабилизаторы.

Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде различных лекарственных форм, таких как таблетки, пилюли, гранулы, капсулы, порошки, водные растворы или суспензии, инъекционные растворы, эликсиры или сиропы в соответствии с известными способами составления в области фармацевтики.

Для получения капсул целесообразно использовать лактозу и высокомолекулярный полиэтиленгликоль. Если используют водные суспензии, они могут включать эмульгаторы или агенты, которые улучшают суспензию. Можно также использовать такие разбавители, как сахароза, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, хлороформ или их смеси.

Таким образом, фармацевтическая композиция может быть введена неперорально или перорально по мере необходимости. Ее можно вводить в однократных или многократных дозах один раз в день. Диапазон непероральных доз составляет от 0,5 мг/кг до 5 мг/кг на массу тела, предпочтительно от 1 мг/кг до 4 мг/кг на массу тела; диапазон пероральных доз составляет от 5 мг/кг до 50 мг/кг на массу тела, предпочтительно от 10 мг/кг до 40 мг/кг на массу тела. Дозировка для пациентов может варьироваться в зависимости от массы тела, возраста, пола, состояния здоровья, питания, времени введения, способа введения, скорости выведения и тяжести заболевания для каждого пациента.

Согласно варианту осуществления, предоставлено применение соединения для получения лекарственного средства для профилактики или лечения дегенеративного заболевания головного мозга.

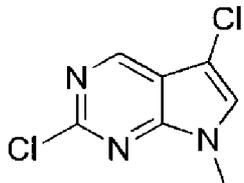
Согласно варианту осуществления предоставлен способ лечения дегенеративного заболевания головного мозга, который включает введение соединения пациенту.

Принцип изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на следующие примеры. Однако эти примеры приведены для иллюстрации настоящего изобретения с конкретными вариантами осуществления. Они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения теми, которые описаны в настоящем

документе.

Пример получения 1: Синтез промежуточного соединения 1 (2,5-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин)

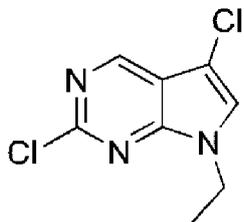


2,5-Дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (2,16 г, 11,48 ммоль) добавляли в растворитель N, N-диметилформамид (20 мл), охлаждали до 0°C. Медленно добавляли NaH (0,68 г, 17,23 ммоль), затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Медленно по каплям добавляли йодметан (1,59 мл, 17,23 ммоль), с последующим повышением температуры до комнатной температуры и перемешиванием в течение 2 часов. Для осаждения твердого вещества добавляли воду (50 мл). Его фильтровали водой при пониженном давлении и промывали n-гептаном с получением 2,20 г (выход: 94%) целевого соединения в виде твердого вещества бежевого цвета.

MS (ESI) m/z 201,9, 204,1 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 3,77 (с, 3H).

Пример получения 2: Синтез промежуточного соединения 2 (2,5-дихлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин)

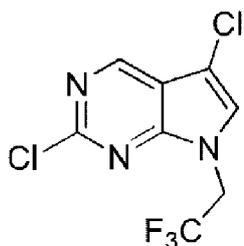


2,5-Дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (3,31 г, 17,60 ммоль) добавляли в растворитель N, N-диметилформамид (33 мл), охлаждали до 0°C. Медленно добавляли NaH (1,15 г, 26,40 ммоль), затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Медленно по каплям добавляли йодметан (1,69 мл, 21,12 ммоль), с последующим повышением температуры до комнатной температуры и перемешиванием в течение 2 часов. Для осаждения твердого вещества добавляли воду (80 мл). Его фильтровали водой при пониженном давлении с получением 3,15 г (выход: 82%) целевого соединения.

MS (ESI) m/z 216,0, 217,8 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 4,21 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример получения 3: Синтез промежуточного соединения 3 (2,5-дихлор-7-(2,2,2-трифторэтил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин)

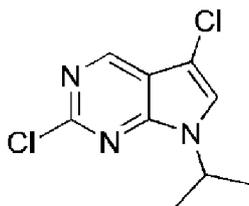


2,5-Дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (900 мг, 4,79 ммоль), карбонат цезия (Cs_2CO_3 , 1,9 г, 5,7 ммоль), и 1,1,1-трифтор-2-иодэтан (9,58 ммоль, 0,94 мл) добавляли в растворитель N, N-диметилформамид (50 мл), перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Экстрагировали водой и дихлорметаном (DCM), уменьшали давление и подвергали колоночной хроматографии (EA:Hex=1:1) с получением 1,0 г целевого соединения (выход: 77%).

MS (ESI) m/z 269,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,89 (с, 1H), 7,279 (с, 1H), 4,84 (кв, $J=8,4$ Гц, 2H).

Пример получения 4: Синтез промежуточного соединения 4 (2,5-дихлор-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин)

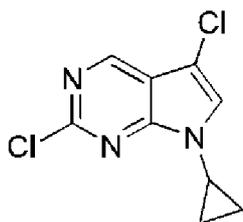


2,5-Дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (1,0 г, 5,31 ммоль) добавляли в растворитель N, N-диметилформамид (10 мл), охлаждали до 0°C . Медленно добавляли NaH (0,32 г, 7,97 ммоль), затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Медленно по каплям добавляли 2-иодпропан (0,79 мл, 7,97 ммоль), с последующим повышением температуры до комнатной температуры и перемешиванием в течение 2 часов. Для осаждения твердого вещества добавляли воду (30 мл) при комнатной температуре. Его фильтровали водой при пониженном давлении с получением 1,05 г целевого соединения (выход: 85%).

MS (ESI) m/z 230,0, 232,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 5,09 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,55 (с, 3H).

Пример получения 5: Синтез промежуточного соединения 5 (2,5-дихлор-7-циклопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин)

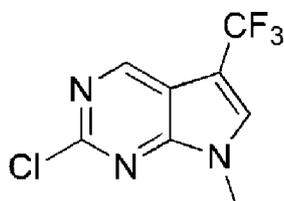


2,5-Дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (0,2 г, 1,06 ммоль) добавляли в растворитель N, N-диметилформамид (10 мл), охлаждали до 0°C. Медленно добавляли NaN (69,6 мг, 1,59 ммоль), затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Медленно по каплям добавляли циклопропанкарбонилхлорид (0,11 мл, 1,27 ммоль), с последующим повышением температуры до комнатной температуры и перемешиванием в течение 2 часов. Для осаждения твердого вещества добавляли воду (30 мл) при комнатной температуре. Его фильтровали водой при пониженном давлении с получением 0,23 г целевого соединения (выход: 87%).

MS (ESI) m/z 255,9, 258,1 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,90 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 1,43-1,40 (м, 2H), 1,33-1,30 (м, 2H).

Пример получения 6: Синтез промежуточного соединения 6 (2-хлор-7-метил-5-(трифторметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин)



Стадия 1: Синтез 2-хлор-5-иод-7Н-пиррол[2,3-d]пиримидина

2-Хлор-7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин (1,0 г, 6,51 ммоль) растворяли в растворителе N, N-диметилформамид (10 мл), охлаждали до 0°C. К смеси медленно добавляли гидроксид калия (1,37 г, 24,41 ммоль) и йод (3,3 г, 13,02 ммоль), с последующим постепенным повышением температуры до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 часов добавляли воду (80 мл) для прекращения реакции, и твердое вещество осаждалось. Его фильтровали водой при пониженном давлении и промывали этилацетатом (EtOAc) с получением 1,68 г целевого соединения в виде твердого вещества в желтом цвете (выход: 89%).

MS (ESI) m/z 279,8, 281,8 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (с, 1H), 7,64 (с, 1H).

Стадия 2: Синтез 2-хлор-5-иод-7-метил-7Н-пиррол[2,3-d]пиримидина

2-Хлор-5-иод-7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин (1 г, 3,57 ммоль) растворяли в растворителе N, N-диметилформамид (5 мл), охлаждали до 0°C. Медленно добавляли NaN (0,21 г, 5,36 ммоль), затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Медленно по каплям добавляли йодметан (0,49 мл, 5,36 ммоль), с последующим повышением температуры до комнатной температуры и перемешиванием в течение 2 часов. Для осаждения твердого вещества добавляли воду (10 мл). Его фильтровали водой при пониженном давлении и промывали n-гептаном с получением 0,60 г целевого соединения в виде твердого вещества бежевого цвета (выход: 57%).

MS (ESI) m/z 236,1 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,88 (с, 3H).

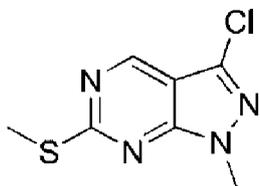
Стадия 3: Синтез промежуточного соединения 6

2-Хлор-5-иод-7-метил-7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин (0,5 г, 1,70 ммоль) растворяли в растворителе N, N-диметилформамид (10 мл). Добавляли метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0,53 мл, 4,25 ммоль) и Cu(I)I (0,32 г, 1,70 ммоль), перемешивали при 130°C в течение 2 часов. Температуру снижали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (50 мл), и добавляли воду (30 мл) для прекращения реакции. Фильтровали через целит, экстрагировали этилацетатом и водой и промывали насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали при пониженном давлении, и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии с получением 0,12 г целевого соединения (выход: 31%).

MS (ESI) m/z 235,9, 238,0 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,96 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,90 (с, 3H).

Пример получения 7: Синтез промежуточного соединения 7 (3-хлор-1-метил-6-(метилтио)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин)



Стадия 1: Синтез этил 4-гидразинил-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата

Добавляли этанол (5,5 мл) к этил 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилату (1,3 г, 5,58 ммоль), охлаждали до 0°C. Медленно добавляли метилгидразин (0,58 мл, 11,17 ммоль), разбавленный в этаноле (5,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (30 мл) для прекращения реакции, и белое твердое вещество осаждалось. Фильтровали при пониженном давлении с получением 0,86 г целевого соединения (выход: 64%).

MS (ESI) m/z 243,3 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (с, 1H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 6-(метилтио)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3(2H)-она

Этил 4-гидразинил-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (0,86 г, 3,54 ммоль) добавляли к 10% KOH (9,0 мл), кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение 15 минут. После снижения температуры до комнатной температуры, добавляли 25% водный раствор уксусной кислоты (8 мл) для нейтрализации, в результате чего выпадало желтое твердое вещество. Его фильтровали водой при пониженном давлении с получением 0,58 г целевого соединения (выход: 84%).

MS (ESI) m/z 197,0 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,59 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,56 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез промежуточного соединения 7

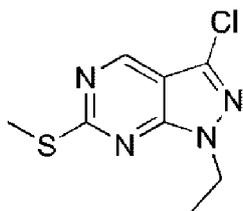
Колбу для фильтрования загружали 6-(метилтио)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-

3(2H)-оном (0,58 г, 2,95 ммоль), и добавляли POCl_3 (2,34 мл, 25,12 ммоль), перемешивали при 140°C в течение 5 часов. После снижения температуры до комнатной температуры, гидроксид аммония (20 мл) медленно добавляли при 0°C для нейтрализации, в результате чего выпадал осадок бежевого цвета. Его фильтровали водой при пониженном давлении и промывали раствором этанола и воды (1:1) с получением 0,50 г целевого соединения (выход: 79%).

MS (ESI) m/z 214,9, 216,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,87 (с, 1H), 4,02 (с, 2H), 2,66 (с, 3H).

Пример получения 8: Синтез промежуточного соединения 8 (3-хлор-1-этил-6-(метилтио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин)

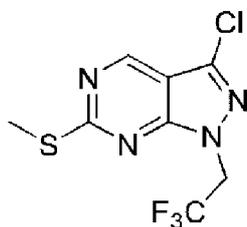


3-Хлор-6-(метилтио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (12,7 г, 63,29 ммоль) растворяли в растворителе N, N-диметилформамид (63 мл), охлаждали до 0°C . Медленно добавляли NaH (3,31 г, 75,95 ммоль), затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Медленно добавляли йодметан (6,10 мл, 75,95 ммоль), с последующим повышением температуры до комнатной температуры и перемешиванием в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) для осаждения коричневого твердого вещества. Отфильтровали и высушили при пониженном давлении с получением 12,26 г целевого соединения (выход: 84%).

MS (ESI) m/z 228,70 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,86 (с, 1H), 4,44 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,53 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример получения 9: Синтез промежуточного соединения 9 (3-хлор-6-(метилтио)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин)



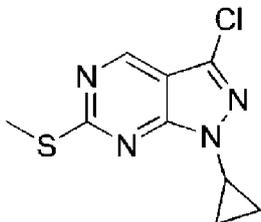
3-Хлор-6-(метилтио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (70 мг, 0,49 ммоль) растворяли в растворителе N, N-диметилформамид (63 мл). Добавляли карбонат цезия (243 мг, 0,74 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил метансульфонат (70,0 мл, 0,59 ммоль), перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Температуру снижали до комнатной температуры, и экстрагировали водой и этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали при пониженном давлении, и концентрировали. Подвергали колоночной

хроматографии с получением 48,3 мг целевого соединения (выход: 48%).

MS (ESI) m/z 282,8, 285,0 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,09 (с, 1H), 5,27 (кв, $J=8,7$ Гц, 2H), 2,66 (с, 3H).

Пример получения 10: Синтез промежуточного соединения 10 (3-хлор-1-циклопропил-6-(метилтио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин)

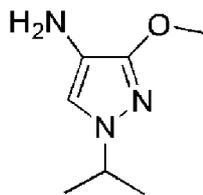


Колбу для фильтрования загружали 3-хлор-6-(метилтио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидином (0,2 г, 0,99 ммоль), циклобороновой кислотой (0,17 г, 1,99 ммоль), 2,2'-бипиридином (0,15 г, 0,99 ммоль), и Na_2CO_3 (0,21 г, 1,99 ммоль). Добавляли дихлорэтан (10 мл), и азот (N_2) барботировали в течение 10 минут. Добавляли $Cu(OAc)_2$ (0,18 г, 0,99 ммоль), и N_2 барботировали в течение 1 минуты, перемешивали при $60^\circ C$ в течение 18 часов. Температуру снижали до комнатной температуры, и фильтровали с этилацетатом и затем концентрировали. Экстрагировали этилацетатом и 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты, сушили над $MgSO_4$, фильтровали при пониженном давлении, и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии с получением 0,16 г целевого соединения (выход: 67%).

MS (ESI) m/z 241,1, 243,2 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,84 (с, 1H), 3,82-3,75 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,36-1,33 (м, 2H), 1,18-1,14 (м, 2H).

Пример получения 11: Синтез промежуточного соединения 11 (1-изопропил-3-метокси-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 1-нитро-1H-пиразола

HNO_3 (18 мл) медленно добавляли к уксусному ангидриду (42 мл) при $0^\circ C$ с получением ацетил нитрата. В другую колбу загружали 1H-пиразол (10 г), и добавляли уксусную кислоту (28 мл). Ацетил нитрата медленно добавляли к соединению пиразола при $0^\circ C$, затем перемешивали в течение 1 часа и добавляли воду для осаждения твердого вещества. Его фильтровали водой при пониженном давлении с получением 16,0 г целевого соединения (выход: 97%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (т, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=0,6$ Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез 3-нитро-1H-пиразола

1-Нитро-1H-пиразол (10 г) растворяли в бензонитриле (70 мл), кипятили с обратным холодильником при 180°C в течение 4 часов. Температуру снижали до комнатной температуры для осаждения твердого вещества. Добавляли гептан (250 мл), перемешивали в течение 10 минут с последующей фильтрацией при пониженном давлении с получением 8,9 г целевого соединения (выход: 89%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 12,80 (шир.с, 1H), 7,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J=1,2$ Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез 3,4-динитро-1H-пиразола

3-Нитро-1H-пиразол (2,5 г, 22,11 ммоль) растворяли в H_2SO_4 (7,6 мл, 143,71 ммоль), охлаждали до 0°C. Медленно добавляли дымящую азотную кислоту (дымящая HNO_3 , 1,03 мл, 24,32 ммоль), затем перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Температуру понижали до 0°C, и нейтрализовали NaHCO_3 . Экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO_4 , фильтровали при пониженном давлении, и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии с получением 0,80 г целевого соединения (выход: 22%).

MS (ESI) m/z 159,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,12 (с, 1H).

Стадия 4: Синтез 1-изопропил-3,4-динитро-1H-пиразола

3,4-Динитро-1H-пиразол (0,8 г, 5,06 ммоль) растворяли в диметилформамиде (DMF, 10 мл), охлаждали до 0°C. Медленно добавляли NaNH (0,30 г, 7,59 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут. Добавляли по каплям 2-иодпропан (0,75 мл, 7,59 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду для прекращения реакции, и экстрагировали этилацетатом. Сушили над MgSO_4 , фильтровали при пониженном давлении, и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии с получением 0,31 г целевого соединения (выход: 30%).

MS (ESI) m/z 201,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (с, 1H), 4,58 (кв, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

Стадия 5: Синтез 1-изопропил-3-метокси-4-нитро-1H-пиразола

1-Изопропил-3,4-динитро-1H-пиразол (0,31 г, 1,54 ммоль) растворяли в MeOH , и добавляли NaOMe (0,78 г, 3,09 ммоль). Затем кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов, температуру снижали до комнатной температуры, и экстрагировали водой и этилацетатом. Сушили над MgSO_4 , фильтровали при пониженном давлении, и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии с получением 0,26 г целевого соединения (выход: 92%).

MS (ESI) m/z 186,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,03 (с, 1H), 4,32 (п, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,51 (с, 3H).

Стадия 6: Синтез промежуточного соединения 11

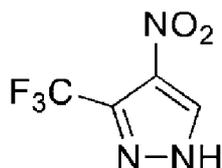
1-Изопропил-3-метокси-4-нитро-1H-пиразол (0,26 г, 1,40 ммоль) растворяли в

MeOH, и 10% масс. Pd/C (37,75 мг, 0,03 ммоль) медленно добавляли. Перемешивали в течение 14 часов в условиях H₂. Фильтровали через целит, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии с получением 0,16 г целевого соединения (выход: 75%).

MS (ESI) m/z 201,0 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,95 (с, 1H), 4,20 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

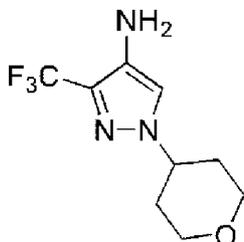
Пример получения 12: Синтез промежуточного соединения 12 (4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразол)



Добавляли 3-(трифторметил)-1H-пиразол (2 г, 14,69 ммоль) и H₂SO₄ (9,36 г, 95,53 ммоль), перемешивали на бане со льдом. Добавляли HNO₃ (1,01 г, 16,16 ммоль), затем перемешивали при 80°C в течение 4 часов. По окончании реакции, добавляли лед, затем перемешивали. Полученное твердое соединение сначала фильтровали, и фильтрат снова экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO₄, и обрабатывали при уменьшении давления с получением 2,60 г белого твердого соединения (выход: 97%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (с, 1H).

Пример получения 13: Синтез промежуточного соединения 13 (1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез тетрагидро-2H-пиран-4-ола

Дигидро-2H-пиран-4(3H)-он (1 г, 9,98 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (THF, 10 мл), перемешивали в течение 10 минут на бане со льдом. Добавляли по каплям LiAlH₄ (2 М в THF, 10 мл), затем перемешивали в течение 3 часов. По окончании реакции, погружали в 2 н NaOH. Добавляли NH₄Cl, перемешивали и затем фильтровали. Раствор выпаривали при пониженном давлении и добавляли изопропиловый эфир (ИПЕ), перемешивали и затем фильтровали. Фильтрат снова обрабатывали при уменьшении давления с получением 0,18 г целевого соединения (выход: 18%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,54-3,47 (м, 4H), 1,25-1,20 (м, 5H).

Стадия 2: Синтез тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната

Добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-ол (0,18 г, 1,82 ммоль) и DCM (15 мл), перемешивали в течение 10 минут на бане со льдом. Добавляли метансульфонилхлорид

(0,31 г, 2,73 ммоль) и триэтиламин (ТЕА, 0,27 г, 2,73 ммоль), перемешивали в течение 7 часов. По окончании реакции, экстрагировали, сушили над $MgSO_4$, и обрабатывали при уменьшении давления с получением 0,20 г целевого соединения (выход: 62%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,97-4,88 (м, 1H), 4,00-3,93 (м, 2H), 3,61-3,53 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,11-2,03 (м, 2H), 1,96-1,84 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез 4-нитро-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразола

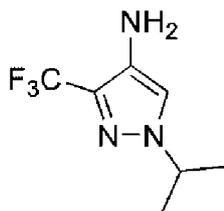
Добавляли 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразол (0,1 г, 0,55 ммоль, промежуточное соединение 12), DMF (13 мл), и Cs_2CO_3 (0,27 г, 0,82 ммоль) и перешивали в течение 30 минут. Добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфонат (0,13 г, 0,82 ммоль), кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. По окончании реакции, раствор выпаривали при пониженном давлении, и экстрагировали этилацетатом. Затем сушили над $MgSO_4$, раствор выпаривали при пониженном давлении, и подвергали колоночной хроматографии (МС:MeOH=10:1) с получением 0,045 г целевого соединения (выход: 31%).

Стадия 4: Синтез промежуточного соединения 13

Добавляли 4-нитро-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (0,045 г, 0,17 ммоль) и THF:MeOH (7 мл, 10:1 об./об.), перемешивали в течение 10 минут на бане со льдом. К смеси добавляли $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (0,0042 г, 0,016 ммоль) и $NaBH_4$ (0,025 г, 0,67 ммоль), перемешивали в течение 30 минут. По окончании реакции, фильтровали, и раствор выпаривали при пониженном давлении. Подвергали колоночной хроматографии (МС:MeOH=10:1) с получением 0,039 г целевого соединения (выход: 98%).

MS (ESI) m/z 236,0 $[M+H]^+$

Пример получения 14: Синтез промежуточного соединения 14 (1-изопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 1-изопропил-4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола

Добавляли 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразол (0,10 г, 0,58 ммоль, промежуточное соединение 12) и DMF (15 мл) и перемешивали в течение 10 минут на бане со льдом. Добавляли NaN (0,038 г, 0,87 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 2-иодпропан (0,13 г, 0,76 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 3 часов. По окончании реакции, раствор выпаривали при пониженном давлении, и экстрагировали этилацетатом. Затем сушили над $MgSO_4$, раствор стравливали, и подвергали колоночной хроматографии (Нер:EA=1:1) с получением 0,09 г целевого соединения (выход: 69%).

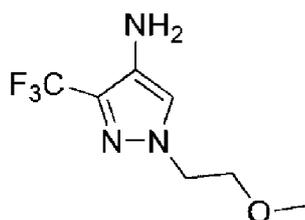
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (с, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 1,59 (с, 6H).

Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 14

Осуществляли такую же процедуру, как на стадиях 3 и 4 примера получения 13, за исключением того, что 1-изопропил-4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразол использовали вместо тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната, с получением 0,09 г целевого соединения (выход: 69%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,06 (с, 1H), 4,49-4,38 (м, 1H), 3,19 (bs, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,47 (с, 3H).

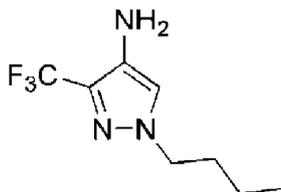
Пример получения 15: Синтез промежуточного соединения 15 (1-(2-метоксиэтил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин)



Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 14, за исключением того, что 1-бром-2-метоксиэтан использовали вместо 2-иодпропана, с получением 0,14 г целевого соединения (выход: 72%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,14 (с, 1H), 4,22-4,19 (т, 2H, $J=10,2\text{Гц}$), 3,73-3,71 (т, 2H, $J=10,2\text{Гц}$), 3,36 (с, 3H), 3,19 (bs, 2H).

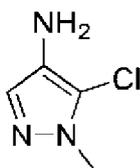
Пример получения 16: Синтез промежуточного соединения 16 (1-бутил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин)



Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 14, за исключением того, что 1-бромбутан использовали вместо 2-иодпропана, с получением 0,17 г целевого соединения (выход: 93%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,01 (с, 1H), 4,06-4,01 (т, 2H, $J=14,7\text{Гц}$), 3,19 (с, 2H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,40-1,28 (м, 2H), 0,97-0,93 (т, 3H, $J=14,7\text{Гц}$).

Пример получения 17: Синтез промежуточного соединения 17 (5-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 1-метил-4-нитро-1H-пиразола

4-Нитропиразол (1,0 г, 8,84 ммоль) растворяли в DMF (10 мл). Добавляли K_2CO_3 (3,6 г, 26,5 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут. Затем, добавляли MeI (1,65 мл, 13,26 ммоль). После ночи фильтровали с помощью K_2CO_3 , и растворитель концентрировали. Экстрагировали дихлорметаном (DCM) и водой, сушили над $MgSO_4$, и затем концентрировали с получением 0,82 г целевого соединения (выход: 73%).

MS (ESI) m/z 128,1 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,84 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 3,91 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез 5-хлор-1-метил-4-нитро-1H-пиразола

THF (20 мл) добавляли к 1-метил-4-нитро-1H-пиразолу (1,0 г, 7,86 ммоль). Затем температуру понижали до $-78^\circ C$, литий бис(триметилсилил)амид ($LiHMDS$, 1 M в THF, 15,6 мл) добавляли по каплям. Затем перемешивали в течение 30 минут, добавляли гексахлорэтан (2,79 г, 11,8 ммоль). Затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли NaCl (10 мл) для прекращения реакции. Затем, экстрагировали этилацетатом, сушили над $MgSO_4$, и концентрировали с получением 1,1 г целевого соединения (выход: 87%).

MS (ESI) m/z 162,2 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,14 (с, 3H), 3,91 (с, 3H).

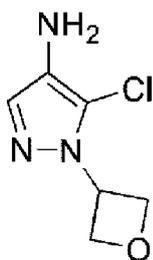
Стадия 3: Синтез промежуточного соединения 17

THF (50 мл) добавляли к 5-хлор-1-метил-4-нитро-1H-пиразолу (1,1 г, 6,83 ммоль). Затем добавляли $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (169 мг, 0,68 ммоль). Затем температуру понижали до $0-4^\circ C$ с использованием бани со льдом, $NaBH_4$ (590 мг, 13,6 ммоль) добавляли в двух частях. Затем перемешивали в течение 30 минут и проверяли TLC, водный NH_4Cl добавляли для прекращения реакции, затем экстрагировали этилацетатом. Затем сушили над $MgSO_4$, добавляли раствор (3,4 мл, 13,6 ммоль), в котором 4 M HCl растворяли в диоксане. Затем перемешивали в течение 30 минут и концентрировали, добавляли ацетон для рекристаллизации с получением 160 мг целевого соединения (выход: 18%).

MS (ESI) m/z 132,0, 134,2 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,48 (шир.с, 2H), 7,68 (с, 1H), 3,81 (с, 3H).

Пример получения 18: Синтез промежуточного соединения 18 (5-хлор-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 4-нитро-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразола

4-Нитро-1H-пиразол (0,66 г, 5,88 ммоль) и оксетан-3-ил метансульфонат (0,94 г, 6,17 ммоль) растворяли в DMF. Добавляли CS_2CO_3 (3,80 г, 11,67 ммоль), затем перемешивали при $90^\circ C$ в течение 18 часов. Температуру снижали до комнатной

температуры, и реакцию затем прекращали водой. Смесь экстрагировали ацетатом и затем сушили над $MgSO_4$. Фильтровали при пониженном давлении, концентрировали, и подвергали колоночной хроматографии с получением 0,83 г целевого соединения (выход: 84%).

MS (ESI) m/z 170,0 $[M+H]^+$

Стадия 2: Синтез 5-хлор-4-нитро-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразола

THF (10 мл) добавляли к 4-нитро-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразолу (0,83 г, 4,90 ммоль). Затем температуру понижали до $-78^\circ C$, добавляли по каплям LiHMDS (1 M в THF, 9,81 мл). Затем перемешивали в течение 30 минут, добавляли гексахлорэтан (1,39 г, 5,88 ммоль), растворенный в THF (5 мл). Затем перемешивали при $78^\circ C$ в течение 1 часа, добавляли водный NaCl (10 мл) для прекращения реакции, затем экстрагировали этилацетатом. Сушили над $MgSO_4$, концентрировали, и затем подвергали колоночной хроматографии с получением 0,42 г целевого соединения (выход: 43%).

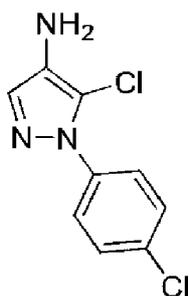
MS (ESI) m/z 204,1 $[M+H]^+$

Стадия 3: Синтез промежуточного соединения 18

EtOH (20 мл) и воду (2 мл) добавляли к 5-хлор-4-нитро-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразолу (0,42 г, 2,06 ммоль). Добавляли Fe (0,34 г, 6,18 ммоль) и NH_4Cl (0,33 г, 6,18 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником $90^\circ C$ в течение 3 часов. Затем, температуру снижали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат, и подвергали обработке ультразвуком в течение 3 минут. После отфильтровывания нерастворимого вещества, концентрировали с получением 0,34 г целевого соединения (выход: 95%).

MS (ESI) m/z 173,9, 176,1 $[M+H]^+$

Пример получения 19: Синтез промежуточного соединения 19 (5-хлор-1-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 1-(4-хлорфенил)-4-нитро-1H-пиразола

4-Нитро-1H-пиразол (1 г, 8,84 ммоль), 4-хлорбензолбороновую кислоту (2,76 г, 17,68 ммоль) и $Cu(OAc)_2$ (2,40 г, 13,26 ммоль) добавляли к DCM (40 мл). Добавляли пиридин (2,85 мл, 35,37 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. По окончании реакции, фильтровали и экстрагировали DCM и водой. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Концентрировали при пониженном давлении и подвергали колоночной хроматографии с получением 0,88 г целевого соединения (выход: 44%).

Стадия 2: Синтез 5-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-нитро-1H-пиразола

THF (6 мл) добавляли к 1-(4-хлорфенил)-4-нитро-1H-пиразолу (0,64 г, 2,86 ммоль). Затем температуру понижали до -78°C , добавляли по каплям LiHMDS (1 M в THF, 5,7 мл). Затем перемешивали в течение 30 минут, добавляли гексахлорэтан (0,81 г, 3,43 ммоль), растворенный в THF (3 мл). Затем перемешивали при 78°C в течение 1 часа, добавляли водный NaCl (10 мл) для прекращения реакции. Экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO_4 , и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии с получением 0,20 г целевого соединения (выход: 27%).

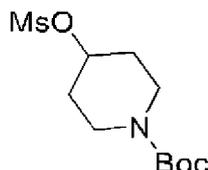
MS (ESI) m/z 258,2, 260,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: Синтез промежуточного соединения 19

EtOH (15 мл) и воду (1,5 мл) добавляли к 5-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-нитро-1H-пиразолу (0,20 г, 0,77 ммоль). Добавляли Fe (0,12 г, 2,32 ммоль) и NH_4Cl (0,12 г, 2,32 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником при 90°C в течение 3 часов. Затем, температуру снижали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат, и подвергали обработке ультразвуком в течение 3 минут. После отфильтровывания нерастворимого вещества, концентрировали с получением 0,17 г целевого соединения (выход: 99%).

MS (ESI) m/z 228,0, 230,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример получения 20: Синтез промежуточного соединения 20 (трет-бутил 4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат)

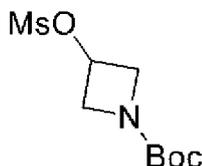


Трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (20,0 г, 99,42 ммоль) растворяли в DCM (200 мл). Добавляли метансульфонилхлорид (10 мл, 1,3 экв.), затем перемешивали. Добавляли триэтиламин (41,6 мл, 3,0 экв.), затем перемешивали в течение 1 часа. По окончании реакции, трижды экстрагировали насыщенным солевым раствором и DCM, сушили над MgSO_4 , и концентрировали при пониженном давлении с получением 27,7 г твердого вещества цвета слоновой кости (выход: 99%).

MS (ESI) m/z 280,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,95-4,54 (м, 1H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,35-3,28 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 1,96-1,84 (м, 4H), 1,48 (с, 9H).

Пример получения 21: Синтез промежуточного соединения 21 (трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)азетидин-1-карбоксилат)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата

Азетидин-3-ол гидрохлорид (3,0 г, 27,38 ммоль) растворяли в H₂O (6 мл). Добавляли K₂CO₃ (3,78 г, 1,0 экв.), растворенный в H₂O (6 мл). Ди-трет-бутил дикарбонат (5,98 г, 1,0 экв.), растворенный в THF (27 мл), добавляли по каплям, затем перемешивали в течение 4 часа. По окончании реакции, добавляли этилацетат три раза для экстракции, сушили и концентрировали с получением 4,7 г целевого соединения желтого цвета (выход: 99%).

MS (ESI) m/z 174,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,59-4,56 (м, 1H), 4,54-4,11 (м, 2H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,16 (с, 1H), 1,43 (с, 9H).

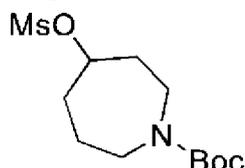
Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 21

Трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (4,7 г, 27,13 ммоль) растворяли в DCM (50 мл). Добавляли метансульфонилхлорид (2,7 мл, 1,3 экв.), затем перемешивали. Добавляли триэтиламин (11,3 мл, 3,0 экв.), затем перемешивали в течение 1 часа. По окончании реакции, трижды экстрагировали насыщенным солевым раствором и DCM, сушили над MgSO₄, и концентрировали с получением 6,8 г целевого соединения коричневого цвета (выход: 99%).

MS (ESI) m/z 252,1 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,24-5,17 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 2H), 4,13-4,08 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

Пример получения 22: Синтез промежуточного соединения 22 (трет-бутил 4-(метилсульфонилокси)азепан-1-карбоксилат)

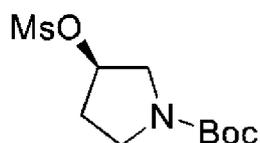


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 20, за исключением того, что трет-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (2,0 г, 9,29 ммоль) использовали вместо трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, с получением 2,7 г целевого соединения (выход: 99%).

MS (ESI) m/z 294,0 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,91 (с, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,08-2,04 (м, 5H), 1,73-1,64 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

Пример получения 23: Синтез промежуточного соединения 23 ((R)-трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат)



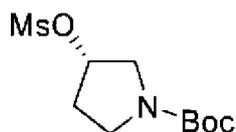
Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 20, за исключением

того, что (R)-трет-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (10,0 г, 53,41 ммоль) использовали вместо трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, с получением 14,4 г целевого соединения (выход: 99%).

MS (ESI) m/z 266,1 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,28-5,26 (м, 1H), 3,68-3,50 (м, 4H), 3,05 (с, 3H), 2,27-2,16 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

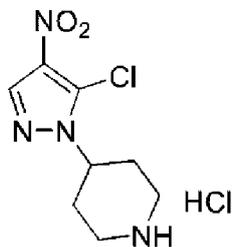
Пример получения 24: Синтез промежуточного соединения 24 ((S)-трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат)



Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 20, за исключением того, что (S)-трет-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (10,0 г, 53,41 ммоль) использовали вместо трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, с получением 14,0 г целевого соединения (выход: 98,8%).

MS (ESI) m/z 266,1 $[M+H]^+$

Пример получения 25: Синтез промежуточного соединения 25 (4-(5-хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорид)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

4-Нитро-1H-пиразол (4,71 г, 41,66 ммоль) растворяли в DMF (42 мл). Добавляли NaH (2,7 г, 1,5 экв.), затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли трет-бутил 4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (12,8 г, 1,1 экв. Промежуточное соединение 20), с последующим повышением температуры до 150°C и перемешиванием в течение 12 часов. По окончании реакции, трижды экстрагировали H_2O и DCM, сушили над $MgSO_4$, и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии (MeOH:MC=1:40) с получением 10,2 г целевого соединения желтого цвета (выход: 83%).

MS (ESI) m/z 297,2 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,34-4,26 (м, 3H), 2,20-2,16 (м, 3H), 1,98-1,89 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-4-(5-хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

Трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (800 мг, 2,70

ммоль) растворяли в THF (9,0 мл). Затем температуру понижали до -78°C , добавляли LiHMDS (1 М в THF, 5,4 мл, 2,0 экв.), затем перемешивали в течение 30 минут. Добавляли Cl_3CCCl_3 (765 мг, 1,2 экв.), растворенный в THF (8,0 мл), затем перемешивали в течение 1 часа. Добавляли воду для прекращения реакции. По окончании реакции, добавляли этилацетат три раза для экстракции, сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 500 мг целевого соединения коричневого цвета (выход: 56%).

MS (ESI) m/z 331,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,54-4,046 (м, 1H), 4,32 (д, $J=12,3$ Гц, 2H), 2,91 (т, $J=12,6$ Гц, 2H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,94 (д, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,49 (с, 9H).

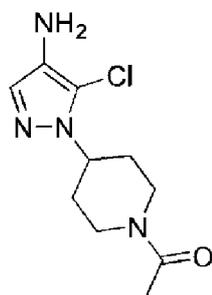
Стадия 3: Синтез промежуточного соединения 25

Трет-бутил-4-(5-хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,51 ммоль) растворяли в DCM (5 мл). Добавляли HCl (4 М в диоксане, 1,13 мл, 3,0 экв.), затем перемешивали в течение 12 часов. По окончании реакции, смесь фильтровали с получением 120 мг целевого соединения белого цвета (выход: 34%).

MS (ESI) m/z 230,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (с, 1H), 4,49-4,41 (м, 1H), 3,29 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 2,79 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 2,17-2,03 (м, 2H), 1,94 (д, $J=11,7$ Гц, 2H).

Пример получения 26: Синтез промежуточного соединения 26 (1-(4-(4-амино-5-хлор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон)



Стадия 1: Синтез 1-(4-(5-хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанона

4-(5-Хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорид (120 мг, 0,52 ммоль, промежуточное соединение 25) добавляли к THF (1,0 мл). Добавляли K_2CO_3 (108 мг, 1,5 экв.), и добавляли по каплям ацетилхлорид (0,04 мл, 1,1 экв.), затем перемешивали в течение 12 часов. По окончании реакции, экстрагировали водой и DCM и концентрировали с получением 110 мг целевого соединения белого цвета (выход: 78%).

MS (ESI) m/z 273,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (с, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,63-4,53 (м, 1H), 4,07-4,01 (м, 1H), 3,44-3,27 (м, 2H), 2,83-2,75 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 26

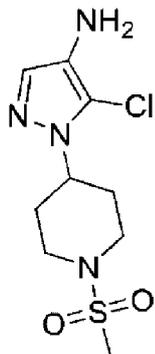
1-(4-(5-Хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон (110 мг, 0,403 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) и воде (0,5 мл). Добавляли NH_4Cl (64 мг, 3,0 экв.) и Fe (67 мг, 3,0 экв.), затем перемешивали при 90°C в течение 12 часов. По окончании реакции,

Fe удаляли, и концентрировали. Экстрагировали водой и этилацетатом, сушили, и концентрировали с получением 90 мг целевого соединения in red color (выход: 92%).

MS (ESI) m/z 243,1 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,23 (с, 1H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,43-2,73 (м, 4H), 2,13 (с, 3H), 2,05-1,98 (м, 2H).

Пример получения 27: Синтез промежуточного соединения 27 (5-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-амин)

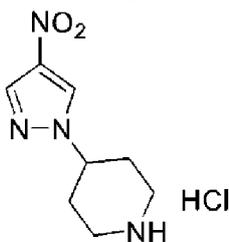


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 26, за исключением того, что метансульфонилхлорид использовали вместо ацетилхлорида, с получением 0,23 г целевого соединения (выход: 73%).

MS (ESI) m/z 278,7, 280,4 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,21 (с, 1H) 4,13-4,05 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,65-3,59 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,90-2,83 (м, 2H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,88-1,82 (м, 2H).

Пример получения 28: Синтез промежуточного соединения 28 (4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорид)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

4-Нитро-1H-пиразол (4,71 г, 41,66 ммоль) растворяли в DMF (42 мл). Добавляли NaN (2,7 г, 1,5 экв.), затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли трет-бутил 4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (12,8 г, 1,1 экв. промежуточное соединение 20), с последующим повышением температуры до 150°C и перемешиванием в течение 12 часов. По окончании реакции, трижды экстрагировали H_2O и DCM. Сушили над $MgSO_4$, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (MeOH:МС=1:40) с получением 10,2 г целевого соединения желтого цвета (выход: 83%).

MS (ESI) m/z 297,2 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,17 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,34-4,26 (м, 3H), 2,20-2,16 (м,

3H), 1,98-1,89 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

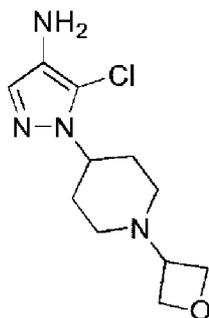
Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 28

Трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (10,2 г, 34,42 ммоль) растворяли в DCM (68 мл). Добавляли HCl (4 M в диоксане, 25,8 мл, 3,0 экв.), затем перемешивали в течение 12 часов. По окончании реакции, смесь фильтровали с получением 6,0 г целевого соединения белого цвета (выход: 75%).

MS (ESI) m/z 197,2 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, MeOD) : δ 8,67 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 3,58 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 3,27-3,18 (м, 2H), 2,41-2,32 (м, 4H).

Пример получения 29: Синтез промежуточного соединения 29 (5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(оксетан-3-ил)пиперидина

Добавляли 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорид (0,40 г, 1,74 ммоль, промежуточное соединение 28), дихлорэтан (DCE, 15 мл), диизопропилэтиламин (DIPEA, 0,44 г, 3,48 ммоль), и оксетан-3-он (0,31 г, 4,35 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,10 г, 5,22 ммоль) и AcOH (0,12 г, 2,08 ммоль), затем перемешивали в течение 2 часов. По окончании реакции, погружали в $NaHCO_3$ и затем экстрагировали DCM. После высушивания, раствор выпаривали при пониженном давлении с получением 0,42 г целевого соединения (выход: 96%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 4,72-4,62 (м, 4H), 4,19-4,17 (д, 1H, $J=4,5$ Гц), 3,60-3,52 (м, 1H), 2,92-2,90 (д, 2H, $J=5,4$ Гц), 2,231 (с, 2H), 2,11-2,05 (м, 4H).

Стадия 2: Синтез 4-(5-хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(оксетан-3-ил)пиперидина

4-(4-Нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(оксетан-3-ил)пиперидин (0,32 г, 1,26 ммоль) добавляли к THF (15 мл), затем перемешивали при $-78^\circ C$. Добавляли LiHMDS (1 M в THF, 2,53 мл, 2,53 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут. Добавляли по каплям гексахлорэтан (0,36 г, 1,52 ммоль), растворенный в THF (3 мл), затем перемешивали в течение 30 минут. По окончании реакции, погружали в NH_4Cl и затем экстрагировали этилацетатом. Сушили над $MgSO_4$ и обрабатывали при уменьшении давления с получением 0,26 г целевого соединения (выход: 72%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (с, 1H), 4,72-4,62 (м, 4H), 4,42-4,31 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 2,95-2,91 (м, 2H), 2,38-2,25 (м, 2H), 2,09-1,96 (м, 4H).

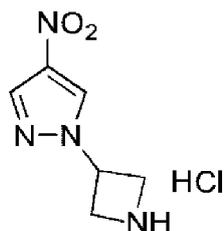
Стадия 3: Синтез промежуточного соединения 29

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 2 примера получения 26, за исключением того, что 4-(5-хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(оксетан-3-ил)пиперидин использовали вместо 1-(4-(5-хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанона, с получением 1,0 г целевого соединения (выход: 86%).

MS (ESI) m/z 257,3, 259,1 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24 (с, 1H), 4,70-4,62 (м, 4H), 4,19-4,09 (м, 1H), 3,59-3,51 (м, 1H), 2,90 (с, 4H), 2,28-2,16 (м, 2H), 2,05-1,92 (м, 4H).

Пример получения 30: Синтез промежуточного соединения 30 (1-(азетидин-3-ил)-4-нитро-1H-пиразол гидрохлорид)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата
4-Нитро-1H-пиразол (2,9 г, 25,77 ммоль) растворяли в DMF (30 мл). Добавляли Cs_2CO_3 (17,6 г, 2,0 экв.) и трет-бутил-3-(метилсульфонилокси)азетидин-1-карбоксилат (6,8 г, 1,05 экв., промежуточное соединение 21), затем перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Добавляли воду для прекращения реакции. Трижды экстрагировали этилацетатом, сушили над $MgSO_4$, и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии (MeOH:MC=1:40) с получением 6,45 г целевого соединения желтого цвета (выход: 93%).

MS (ESI) m/z : 268,9 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 5,09-5,03 (м, 1H), 4,44-4,29 (м, 4H), 1,46 (с, 9H).

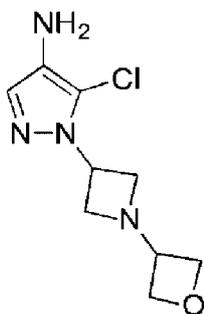
Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 30

Трет-бутил-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (6,45 г, 24,05 ммоль) растворяли в DCM (50 мл). Добавляли HCl (4 М в диоксане, 20 мл, 3,0 экв.), затем перемешивали в течение 12 часов. По окончании реакции, смесь фильтровали с получением 4,5 г целевого соединения белого цвета (выход: 91%).

MS (ESI) m/z 429,9 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 5,54-5,50 (м, 1H), 4,62-4,55 (м, 4H).

Пример получения 31: Синтез промежуточного соединения 31 (5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 4-нитро-1-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1H-пиразола

1-(Азетидин-3-ил)-4-нитро-1H-пиразол гидрохлорид (1,0 г, 4,89 ммоль, Промежуточное соединение 30) добавляли к DCE (20 мл). Добавляли DIPEA (1,7 мл, 2,0 экв.) и оксетан-3-он (881 мг, 2,5 экв.), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,1 г, 3,0 экв.) и AcOH (0,336 мл, 1,2 экв.), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. По окончании реакции, экстрагировали NaHCO_3 и DCM и концентрировали. Затем подвергли колоночной хроматографии ($\text{MeOH}:\text{MC}=1:40$) с получением 540 мг целевого соединения желтого цвета (выход: 49%).

MS (ESI) m/z 225,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 5,02-4,98 (м, 1H), 4,78-4,57 (м, 4H), 3,93-3,68 (м, 5H).

Стадия 2: Синтез 5-хлор-4-нитро-1-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1H-пиразола

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 2 примера получения 29, за исключением того, что 4-нитро-1-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол использовали вместо 4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(оксетан-3-ил)пиперидина, с получением 0,43 г целевого соединения (выход: 69%).

MS (ESI) m/z 259,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (с, 1H), 5,28-5,19 (м, 1H), 4,79-4,74 (м, 2H), 4,64-4,60 (м, 2H), 3,79-3,76 (м, 5H).

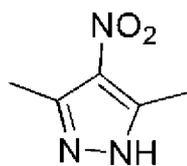
Стадия 3: Синтез промежуточного соединения 31

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 2 примера получения 26, за исключением того, что 5-хлор-4-нитро-1-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол использовали вместо 1-(4-(5-хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанона, с получением 0,1 г целевого соединения (выход: 26%).

MS (ESI) m/z 229,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,30 (с, 1H), 5,08-5,03 (м, 1H), 4,77-4,73 (м, 2H), 4,64-4,60 (м, 2H), 3,96-3,69 (м, 5H).

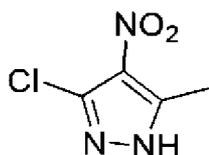
Пример получения 32: Синтез промежуточного соединения 32 (3,5-диметил-4-нитро-1H-пиразол)



Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 12, за исключением того, что 3,5-диметил-1Н-пиразол использовали вместо 3-(трифторметил)-1Н-пиразола, с получением 7,0 г целевого соединения (выход: 96%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,01 (bs, 1H), 2,62 (с, 6H).

Пример получения 33: Синтез промежуточного соединения 33 (3-хлор-5-метил-4-нитро-1Н-пиразол)



Стадия 1: Синтез 5-метил-1Н-пиразол-3(2Н)-она

Этил 3-оксобутаноат (28,59 г, 219,73 ммоль) добавляли к EtOH (50 мл), затем перемешивали в течение 10 минут на бане со льдом. Добавляли гидразин гидрат (10 г, 199,76 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником в течение ночи. По окончании реакции, выпаривали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат, с последующим перемешиванием и фильтрацией с получением 14,68 г целевого соединения белого цвета (выход: 75%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 5,21 (с, 1H), 2,08 (с, 3H)

Стадия 2: Синтез 3-хлор-5-метил-1Н-пиразола

В реактор высокого давления загружали 5-метил-1Н-пиразол-3(2Н)-он (14 г, 101,93 ммоль) и POCl_3 (42,20 г, 275,22 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником при 160°C в течение ночи. По окончании реакции, выпаривали и нейтрализовали NaHCO_3 и 5 н NaOH. Экстрагировали DCM, сушили над MgSO_4 , и выпаривали при пониженном давлении. Подвергали колоночной хроматографии (Нер:EA=2:1) с получением 2,90 г целевого соединения (выход: 17%).

MS (ESI) m/z 117,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

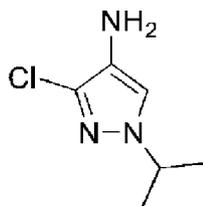
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11,58 (bs, 1H), 6,01 (с, 1H), 2,37 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез промежуточного соединения 33

Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 12, за исключением того, что 3-хлор-5-метил-1Н-пиразол использовали вместо 3-(трифторметил)-1Н-пиразола, с получением 3,68 г целевого соединения (выход: 91%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,72 (с, 3H).

Пример получения 34: Синтез промежуточного соединения 34 (3-хлор-1-изопропил-1Н-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 1-изопропил-4-нитро-1H-пиразола

Добавляли 4-нитро-1H-пиразол (0,30 г, 2,65 ммоль) и DMF (30 мл) и перемешивали в течение 10 минут на бане со льдом. Добавляли NaN (0,17 г, 3,97 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 2-иодпропан (0,58 г, 3,44 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 3 часов. По окончании реакции, выпаривали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом. Сушили над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Подвергли колоночной хроматографии (Нер:EA=1:1) с получением 0,26 г целевого соединения в жидкой фазе (выход: 65%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,58-4,49 (м, 1H), 1,56 (с, 6H).

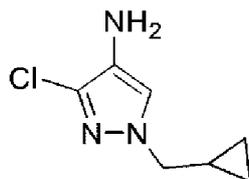
Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 34

Добавляли 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразол (0,26 г, 1,72 ммоль), EtOH (20 мл) и HCl (1,43 мл, 17,20 ммоль) и перемешивали под N₂. Затем добавляли Pd/Al (0,026 г), добавляли по каплям триэтилсилан (1,20 г, 10,35 ммоль), с последующей реакцией в течение ночи. По окончании реакции, фильтровали через целит-545. Экстрагировали этилацетатом и выпаривали при пониженном давлении с получением 0,17 г целевого соединения (выход: 50%).

MS (ESI) m/z 160,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (с, 1H), 4,67-4,58 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример получения 35: Синтез промежуточного соединения 35 (3-хлор-1-циклопропилметил-1H-пиразол-4-амин)

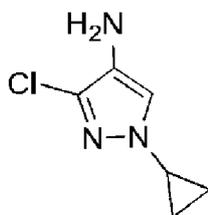


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 34, за исключением того, что (бромметил)циклопропан использовали вместо 2-иодпропана, с получением 0,66 г целевого соединения (выход: 88%).

MS (ESI) m/z 171,9, 174 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,78 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 1,27-1,23 (м, 1H), 0,62-0,60 (м, 2H), 0,41 (с, 2H).

Пример получения 36: Синтез промежуточного соединения 36 (3-хлор-1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 1-циклопропил-4-нитро-1Н-пиразола

Колбу для фильтрования загружали 4-нитро-1Н-пиразолом (0,5 г, 4,42 ммоль), циклопропилбороновой кислотой (0,75 г, 8,84 ммоль), 2,2'-бипиридином (0,69 г, 4,42 ммоль) и Na_2CO_3 (0,93 г, 8,84 ммоль). Добавляли дихлорэтан (22 мл), и азот (N_2) барботировали в течение 10 минут. Добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,80 г, 4,42 ммоль), и N_2 барботировали в течение 1 минуты, затем перемешивали при 70°C в течение 18 часов. Температуру снижали до комнатной температуры, и фильтровали этилацетатом и затем концентрировали. Экстрагировали этилацетатом и 1 н водным раствором хлористоводородной кислоты, сушили над MgSO_4 , фильтровали при пониженном давлении, и концентрировали с получением 0,67 г целевого соединения (выход: 45%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (с, 1H), 3,69 (п, $J=1,8$ Гц, 1H), 1,27-1,16 (м, 4H).

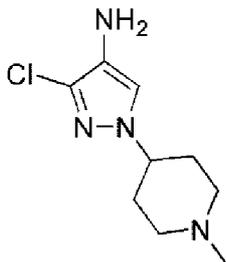
Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 36

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 2 примера получения 34, за исключением того, что 1-циклопропил-4-нитро-1Н-пиразол (0,3 г, 1,95 ммоль) использовали вместо 4-нитро-3-(трифторметил)-1Н-пиразола, с получением 0,14 г целевого соединения (выход: 47%).

MS (ESI) m/z 158,0, 160,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,16 (с, 1H), 4,37 (п, $J=3,9$ Гц, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,18-1,14 (м, 2H), 1,07-1,04 (м, 2H).

Пример получения 37: Синтез промежуточного соединения 37 (3-хлор-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 1-метил-4-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пиперидина

4-(4-Нитро-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорид (0,4 г, 1,71 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и температуру понижали до 0°C . Медленно добавляли NaN (0,30 г, 6,87 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут. Добавляли по каплям йодметан (0,16 мл, 2,57 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду для прекращения реакции, и экстрагировали этилацетатом. Сушили над MgSO_4 , фильтровали при пониженном давлении, и

концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии с получением 0,16 г целевого соединения (выход: 45%).

MS (ESI) m/z 211,1 $[M+H]^+$;

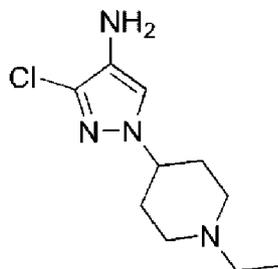
1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,26 (р $J=7,2$ Гц, 1H), 2,95-2,91 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,12-2,05 (м, 6H).

Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 37

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 2 примера получения 34, за исключением того, что 1-метил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин (0,16 г, 0,76 ммоль) использовали вместо 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола, с получением 0,18 г целевого соединения (выход: 95%).

MS (ESI) m/z 215,0, 217,0 $[M+H]^+$

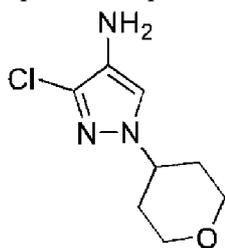
Пример получения 38: Синтез промежуточного соединения 38 (3-хлор-1-(1-этилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-амин)



Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 37, за исключением того, что иодэтан использовали вместо иодметана, с получением 0,05 г целевого соединения (выход: 21%).

MS (ESI) m/z 229,1 $[M+H]^+$

Пример получения 39: Синтез промежуточного соединения 39 (3-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 4-нитро-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразола

4-Нитро-1H-пиразол (0,08 г, 0,76 ммоль), DMF (10 мл) и Cs_2CO_3 (0,37 г, 1,14 ммоль) добавляли и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфонат (0,20 г, 1,314 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 2 часов. По окончании реакции, выпаривали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом. Сушили над $MgSO_4$ и выпаривали при пониженном давлении. Подвергали колоночной хроматографии (МС:MeOH=10:1) с получением 0,085 г целевого соединения (выход: 57%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 4,44-4,34 (м, 1H), 4,18-4,13 (м,

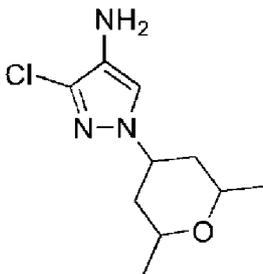
2H), 3,61-3,52 (м, 2H), 2,20-2,01 (м, 4H).

Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 39

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 2 примера получения 34, за исключением того, что 4-нитро-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол использовали вместо 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола, с получением 0,04 г целевого соединения (выход: 99%).

MS (ESI) m/z 202,0 $[M+H]^+$

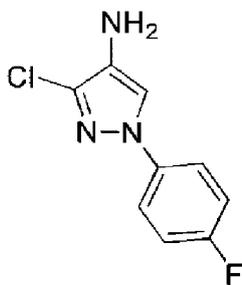
Пример получения 40: Синтез промежуточного соединения 40 (3-хлор-1-(2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-амин)



Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 39, за исключением того, что 2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфонат использовали вместо тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната, с получением 0,09 г целевого соединения (выход: 71%).

MS (ESI) m/z 230,1 $[M+H]^+$

Пример получения 41: Синтез промежуточного соединения 41 (3-хлор-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 1-(4-фторфенил)-4-нитро-1H-пиразола

4-Нитро-1H-пиразол (1 г, 8,84 ммоль), 4-фторфенилбороновая кислота (2,47 г, 17,68 ммоль), и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2,41 г, 13,27 ммоль) добавляли к DCM (40 мл). Добавляли пиридин (2,85 мл, 35,37 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. По окончании реакции, смесь фильтровали и экстрагировали DCM и водой. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Подвергали колоночной хроматографии с получением 0,82 г целевого соединения (выход: 45%).

MS (ESI) m/z 208,0 $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,62 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,01-7,98 (м, 2H), 7,45-7,41 (м,

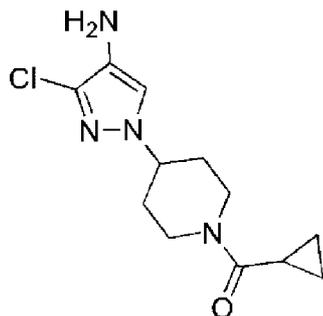
2H).

Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 41

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 2 примера получения 34, за исключением того, что 1-(4-фторфенил)-4-нитро-1H-пиразол (0,82 г, 3,95 ммоль) использовали вместо 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола, с получением 0,23 г целевого соединения (выход: 27%).

MS (ESI) m/z 212,2, 214,1 $[M+H]^+$

Пример получения 42: Синтез промежуточного соединения 42 ((4-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон)



Стадия 1: Синтез циклопропил(4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метанона

4-(4-Нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорид (0,25 г, 1,07 ммоль, промежуточное соединение 28) растворяли в DCM. Добавляли триэтиламин (0,37 мл, 2,68 ммоль), и температуру понижали до 0°C. Медленно добавляли по каплям циклопропанкарбонилхлорид (0,11 мл, 1,28 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду для прекращения реакции, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали при пониженном давлении, и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии с получением 0,28 г целевого соединения (выход: 99%).

MS (ESI) m/z 265,1 $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (300 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,69 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 4,65 (м, 3H), 3,37 (с, 1H), 2,78-2,75 (м, 2H), 2,27-2,25 (м, 2H), 2,02-1,97 (м, 2H), 0,84-0,82 (м, 2H), 0,81-0,78 (м, 2H).

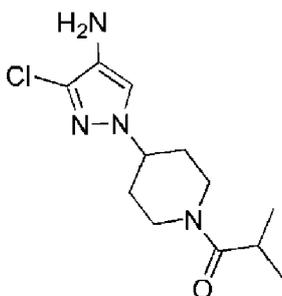
Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 42

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 2 примера получения 34, за исключением того, что циклопропил(4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)метанон (0,28 г, 1,07 ммоль) использовали вместо 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола, с получением 0,10 г целевого соединения (выход: 34%).

MS (ESI) m/z 269,1, 271,0 $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (300 МГц, Ацетон-d₆) δ 7,14 (с, 1H), 4,58-4,42 (м, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,37 (м, 1H), 2,02-1,97 (м, 6H), 0,83-0,82 (м, 2H), 0,75-0,70 (м, 2H).

Пример получения 43: Синтез промежуточного соединения 43 (1-(4-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он)

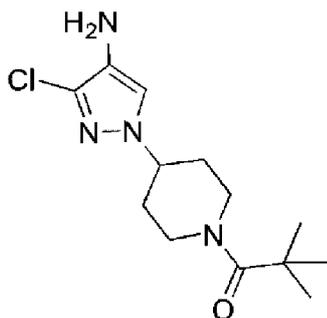


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 42, за исключением того, что изобутирилхлорид использовали вместо циклопропанкарбонилхлорида, с получением 0,35 г целевого соединения (выход: 100%).

MS (ESI) m/z 271,1, 273,1 $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (с, 1H), 4,79-4,76 (д, 1H, $J=11,4\text{Гц}$), 4,41-4,31 (м, 1H), 4,13-4,09 (д, 1H, $J=12,6\text{Гц}$), 3,25-3,17 (т, 1H, $J=24,6\text{Гц}$), 2,97-2,70 (м, 5H), 2,19-1,99 (м, 4H), 1,17-1,15 (д, 7H, $J=6\text{Гц}$).

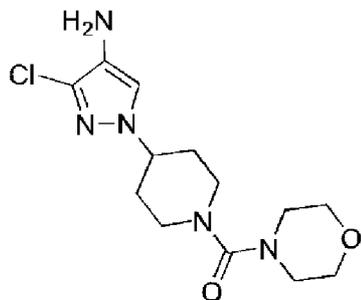
Пример получения 44: Синтез промежуточного соединения 44 (1-(4-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он)



Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 42, за исключением того, что пивалоилхлорид использовали вместо циклопропанкарбонилхлорида, с получением 0,15 г целевого соединения (выход: 22%).

MS (ESI) m/z 285,1, 287,0 $[M+H]^+$

Пример получения 45: Синтез промежуточного соединения 45 ((4-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(морфолино)метанон)

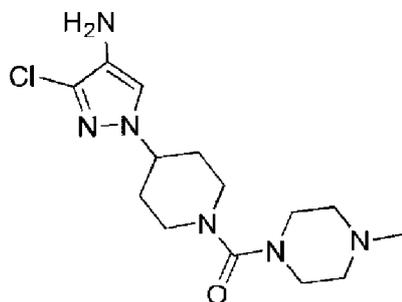


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 42, за исключением того, что 4-морфолинкарбонил хлорид использовали вместо

циклопропанкарбонилхлорида, с получением 0,12 г целевого соединения (выход: 48%).

MS (ESI) m/z 314,1, 316,0 $[M+H]^+$

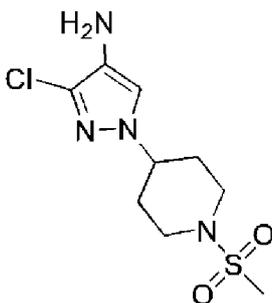
Пример получения 46: Синтез промежуточного соединения 46 ((4-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон)



Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 42, за исключением того, что 4-метил-1-пиперазинкарбонил хлорид гидрохлорид использовали вместо циклопропанкарбонилхлорида, с получением 0,35 г целевого соединения (выход: 95%).

MS (ESI) m/z 327,1, 329,0 $[M+H]^+$

Пример получения 47: Синтез промежуточного соединения 47 (3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-амин)

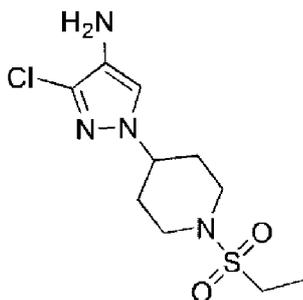


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 42, за исключением того, что метансульфонилхлорид использовали вместо циклопропанкарбонилхлорида, с получением 5,4 г целевого соединения (выход: 53%).

MS (ESI) m/z 278,9 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24 (с, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 3,95-3,89 (м, 2H), 3,02-2,92 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,31-2,18 (м, 2H), 2,08-2,02 (м, 2H).

Пример получения 48: Синтез промежуточного соединения 48 (3-хлор-1-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-амин)

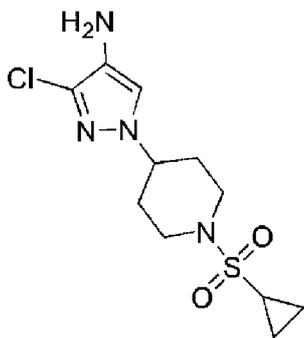


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 42, за исключением того, что этансульфонилхлорид использовали вместо циклопропанкарбонилхлорида, с получением 0,58 г целевого соединения (выход: 46%).

MS (ESI) m/z 293,2, 295,1 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,11 (с, 1H), 4,29 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,72-3,66 (м, 2H), 3,08 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,94-1,86 (м, 4H), 1,22 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример получения 49: Синтез промежуточного соединения 49 (3-хлор-1-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-амин)

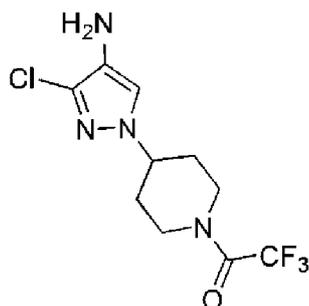


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 42, за исключением того, что циклопропилсульфонил хлорид использовали вместо циклопропанкарбонилхлорида, с получением 0,56 г целевого соединения (выход: 46%).

MS (ESI) m/z 305,1, 307,1 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24 (с, 1H), 4,33-4,23 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 2H), 3,11-3,06 (м, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,35-2,18 (м, 3H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,24-1,18 (м, 2H), 1,06-0,98 (м, 2H).

Пример получения 50: Синтез промежуточного соединения 50 (1-(4-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)2,2,2-трифторэтанон)



Стадия 1: Синтез 2,2,2-трифтор-1-(4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанона

4-(5-Хлор-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин гидрохлорид (500 мг, 2,15 ммоль) добавляли к DCM (5 мл). Добавляли TEA (0,66 мл, 2,2 экв.) и 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (0,45 мл, 1,5 экв.), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. По окончании реакции, экстрагировали водой и DCM и концентрировали с получением 680 мг целевого соединения белого цвета (выход: 98%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 4,70-4,64 (м, 1H), 4,52-4,43 (м,

1H), 4,21-4,17 (м, 1H), 3,42-3,32 (м, 1H), 3,11-3,03 (м, 1H), 2,34-2,30 (м, 2H), 2,16-2,07 (м, 2H).

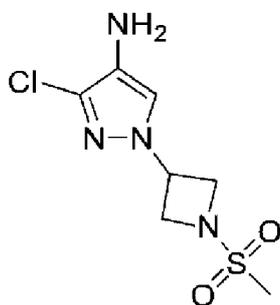
Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 50

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 2 примера получения 34, за исключением того, что 2,2,2-трифтор-1-(4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон (680 мг, 2,33 ммоль) использовали вместо 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола, с получением 200 мг целевого соединения (выход: 29%).

MS (ESI) m/z : 297,1 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,24 (с, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,48-4,40 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 1H), 3,13-3,04 (м, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,22-2,06 (м, 4H).

Пример получения 51: Синтез промежуточного соединения 51 (3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез 1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-4-нитро-1H-пиразола

1-(Азетидин-3-ил)-4-нитро-1H-пиразол гидрохлорид (500 мг, 2,44 ммоль, промежуточное соединение 30) добавляли к DCM (12 мл). Добавляли ТЕА (1,4 мл, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (0,266 мл, 1,2 экв.) по каплям, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По окончании реакции, экстрагировали водой и DCM и концентрировали с получением 500 мг целевого соединения желтого цвета (выход: 83%).

MS (ESI) m/z 247,1 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 5,16-5,12 (м, 1H), 4,48-4,41 (м, 4H), 3,03 (с, 3H).

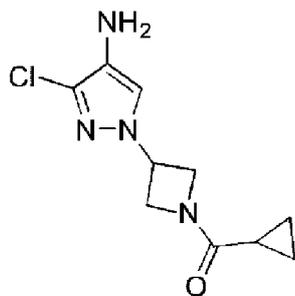
Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 51

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 2 примера получения 34, за исключением того, что 21-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-4-нитро-1H-пиразол (500 мг, 2,03 ммоль) использовали вместо 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола, с получением 240 мг целевого соединения (выход: 47%).

MS (ESI) m/z 250,1 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (с, 1H), 5,16-5,11 (м, 1H), 4,46-4,30 (м, 4H), 3,02 (с, 3H).

Пример получения 52: Синтез промежуточного соединения 52 ((3-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанон)

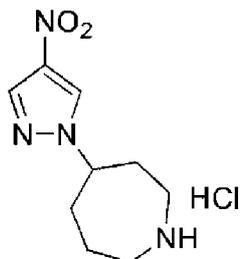


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 51, за исключением того, что циклопропанкарбонилхлорид использовали вместо метансульфонилхлорида, с получением 0,21 г целевого соединения (выход: 41%).

MS (ESI) m/z : 241,2 $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,31 (с, 1H), 4,78-4,66 (м, 4H), 3,21-3,06 (м, 1H), 1,00-0,76 (м, 4H).

Пример получения 53: Синтез промежуточного соединения 53 (4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)азепан гидрохлорид)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)азепан-1-карбоксилата

4-Нитро-1H-пиразол (0,946 г, 8,37 ммоль) растворяли в DMF (9 мл). Добавляли NaH (0,548 г, 1,5 экв.), затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли трет-бутил 4-(метилсульфонилокси)азепан-1-карбоксилат (2,7 г, 1,1 экв.), с последующим повышением температуры до 150°C и перемешиванием в течение 12 часов. По окончании реакции, трижды экстрагировали H_2O и DCM. Сушили над MgSO_4 , концентрировали, и затем подвергали колоночной хроматографии (MeOH:MC=1:40) с получением 2,2 г целевого соединения желтого цвета (выход: 85%).

MS (ESI) m/z 311,3 $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 4,33-4,26 (м, 1H), 3,78-3,33 (м, 4H), 2,29-1,72 (м, 6H), 1,49 (с, 9H).

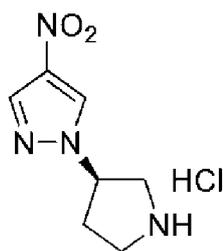
Стадия 2: Синтез промежуточного соединения 53

Трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)азепан-1-карбоксилат (2,2 г, 7,09 ммоль) растворяли в DCM (14 мл). Добавляли HCl (4 M в диоксане, 5,32 мл, 3,0 экв.), затем перемешивали в течение 12 часов. По окончании реакции, смесь фильтровали с получением 1,4 г целевого соединения белого цвета (выход: 80%).

MS (ESI) m/z 211,2 $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 11,05 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 5,77-5,71 (м, 5H), 4,88-4,35 (м, 6H).

Пример получения 54: Синтез промежуточного соединения 54 ((R)-4-нитро-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол гидрохлорид)

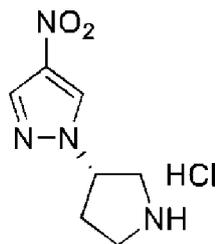


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 53, за исключением того, что (R)-трет-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат использовали вместо трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)азепан-1-карбоксилата, с получением 3,5 г целевого соединения (выход: 90%).

MS (ESI) m/z 183,3 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 5,39-5,32 (м, 1H), 3,80-3,53 (м, 4H), 2,69-2,47 (м, 2H).

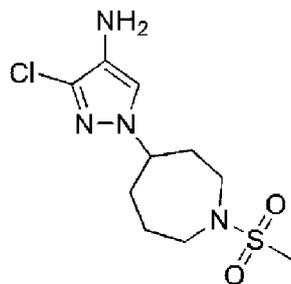
Пример получения 55: Синтез промежуточного соединения 55 ((S)-4-нитро-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол гидрохлорид)



Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 53, за исключением того, что (S)-трет-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат использовали вместо трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)азепан-1-карбоксилата, с получением 3,0 г целевого соединения (выход: 77,4%).

MS (ESI) m/z 183,3 $[M+H]^+$

Пример получения 56: Синтез промежуточного соединения 56 (3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)азепан-4-ил)-1H-пиразол-4-амин)



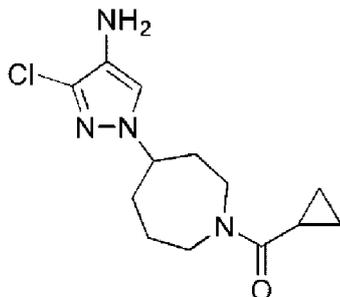
Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 53, за исключением того, что 3-хлор-4-нитро-1H-пиразол и трет-бутил-4-(метилсульфонил)азепан-1-карбоксилат использовали вместо 4-нитро-1H-пиразола и трет-бутил-4-

(метилсульфонилокси)азепан-1-карбоксилата, с получением 0,05 г целевого соединения (выход: 11%).

MS (ESI) m/z 292,9 $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,28 (с, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 3,70-3,50 (м, 3H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 3,31-1,99 (м, 6H).

Пример получения 57: Синтез промежуточного соединения 57 ((4-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)азепан-1-ил)(циклопропил)метанон)

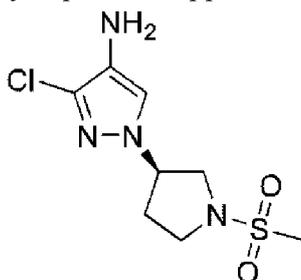


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 53, за исключением того, что 3-хлор-4-нитро-1H-пиразол и трет-бутил-4-(циклопропанкарбонил)азепан-1-карбоксилат использовали вместо 4-нитро-1H-пиразола и трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)азепан-1-карбоксилата, с получением 0,22 г целевого соединения (выход: 53%).

MS (ESI) m/z 282,9 $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,21 (с, 1H), 4,38-4,26 (м, 1H), 3,92-3,56 (м, 4H), 2,92 (с, 2H), 2,20-1,70 (м, 7H), 1,08-0,76 (м, 4H).

Пример получения 58: Синтез промежуточного соединения 58 ((R)-3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин)

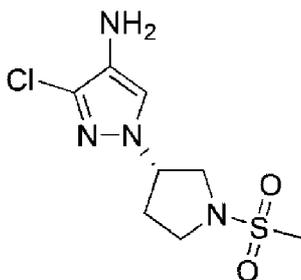


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 39, за исключением того, что (R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил метансульфонат использовали вместо тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната, с получением 0,22 г целевого соединения (выход: 36%).

MS (ESI) m/z 264,9 $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,25 (с, 1H), 5,11-5,07 (м, 1H), 4,82-3,50 (м, 4H), 2,90 (с, 3H), 2,45-2,35 (м, 2H).

Пример получения 59: Синтез промежуточного соединения 59 ((S)-3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин)

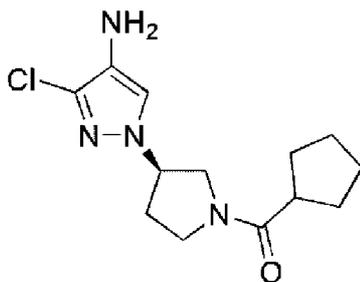


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 39, за исключением того, что (S)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил метансульфонат использовали вместо тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната, с получением 0,2 г целевого соединения (выход: 32,8%).

MS (ESI) m/z 264,9 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (с, 1H), 5,11-5,07 (м, 1H), 3,81-3,52 (м, 4H), 2,90(с, 3H), 2,39-2,36 (м, 2H).

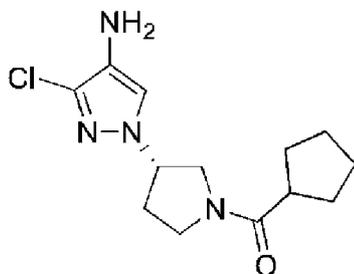
Пример получения 60: Синтез промежуточного соединения 60 ((R)-(3-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)(циклопентил)метанон)



Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 39, за исключением того, что (R)-1-(циклопентанкарбонил)пирролидин-3-ил метансульфонат использовали вместо тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната, с получением 0,28 г целевого соединения (выход: 46%).

MS (ESI) m/z 283,0 $[M+H]^+$

Пример получения 61: Синтез промежуточного соединения 61 ((S)-(3-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)(циклопентил)метанон)



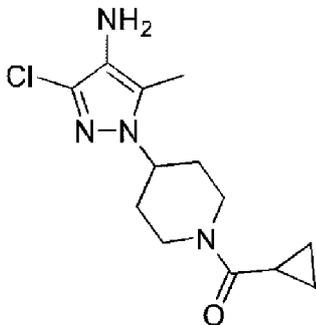
Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 39, за исключением того, что (S)-1-(циклопентанкарбонил)пирролидин-3-ил метансульфонат использовали вместо тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната, с получением 0,27 г целевого

соединения (выход: 44,2%).

MS (ESI) m/z 283,0 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (с, 1H), 5,14-5,09 (м, 1H), 3,85-3,53 (м, 4H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,90(с, 3H), 2,45-2,31 (м, 2H), 1,92-1,61 (м, 8H).

Пример получения 62: Синтез промежуточного соединения 62 ((4-(4-амино-3-хлор-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон)



Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-(3-хлор-5-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

3-Хлор-5-метил-4-нитро-1H-пиразол (1,84 г, 11,44 ммоль, промежуточное соединение 33) растворяли в DMF (15 мл), перемешивали в течение 10 минут на бане со льдом. Добавляли NaN (0,99 г, 22,89 ммоль), затем перемешивали в течение 30 минут. Добавляли трет-бутил 4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (4,79 г, 17,16 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. По окончании реакции, раствор выпаривали при пониженном давлении, и экстрагировали этилацетатом. Сушили над $MgSO_4$ и выпаривали при пониженном давлении. Фильтрат перекристаллизовывали с изопропиловым эфиром с получением 1,2 г целевого соединения (выход: 30%).

Стадия 2: Синтез 4-(3-хлор-5-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидина

Трет-бутил 4-(3-хлор-5-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,90 г, 2,61 ммоль) добавляли к DCM (дихлорметан, 30 мл). Добавляли TFA (трифторуксусная кислота, 2,97 г, 26,10 ммоль), затем перемешивали в течение 12 часов в условиях кипячения с обратным холодильником. По окончании реакции, раствор выпаривали при пониженном давлении. Изопропиловый эфир добавляли к остатку, перемешивали с получением 0,92 г целевого соединения (выход: 98%).

Стадия 3: Синтез (4-(3-хлор-5-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон)

4-(3-Хлор-5-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин (0,50 г, 1,39 ммоль) добавляли к DCM (30 мл). Добавляли TEA (0,42 г, 4,18 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (0,21 г, 2,09 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По окончании реакции, добавляли воду для экстракции, сушили над $MgSO_4$. Раствор выпаривали при пониженном давлении, и подвергали колоночной хроматографии (DCM:MeOH=10:1) с получением 0,2 г целевого соединения

(выход: 46%).

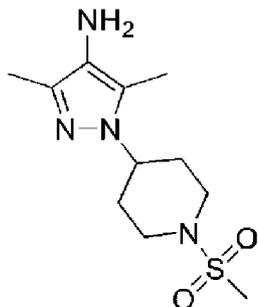
Стадия 4: Синтез промежуточного соединения 62

(4-(3-Хлор-5-метил-4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон) (0,2 г, 0,63 ммоль) добавляли к этанолу и воде (20 мл, 3:1 об./об.). Добавляли NH_4Cl (0,034 г, 0,63 ммоль) и Fe (0,35 г, 6,39 ммоль), с последующим перемешиванием при 70°C в течение 1 часа. По окончании реакции, смесь фильтровали, и раствор выпаривали при пониженном давлении. Фильтрат снова экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO_4 , и раствор выпаривали при пониженном давлении с получением 0,14 г целевого соединения в жидкой фазе (выход: 90%).

MS (ESI) m/z 283,1, 285,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,73-4,60 (м, 1H), 4,48-4,41 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,24 (с, 1H), 2,68 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,81-1,73 (м, 1H), 1,00 (с, 2H), 0,80-0,76 (м, 2H).

Пример получения 63: Синтез промежуточного соединения 63 (3,5-диметил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-амин)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(3,5-диметил-4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

3,5-Диметил-4-нитро-1Н-пиразол (0,46 г, 3,25 ммоль) растворяли в DMF (4 мл). Добавляли трет-бутил 4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 3,57 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,12 г, 6,52 ммоль), затем перемешивали при 80°C в течение 15 часов. По окончании реакции, экстрагировали этилацетатом и сушили над MgSO_4 . Затем раствор выпаривали при пониженном давлении, добавляли к остатку этилацетат/гептан (1:3) с получением 0,48 г целевого соединения (выход: 46%).

MS (ESI) m/z 325,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,38-4,25 (м, 2H), 4,22-4,11 (м, 1H), 2,93-2,83 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,24-2,12 (м, 2H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез 4-(3,5-диметил-4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин хлористоводородной кислоты

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 3 примера получения 25 с получением 0,39 г целевого соединения (выход: 99%).

MS (ESI) m/z 225,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,83 (шир.с, 2H), 4,68-4,59 (м, 1H), 3,44-3,37 (м, 2H), 3,10-3,00 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,27-2,12 (м, 2H), 2,02-1,98 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез 4-(3,5-диметил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)пиперидина

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 1 примера получения 42, за исключением того, что метансульфонилхлорид использовали вместо циклопропанкарбонилхлорида, с получением 0,39 г целевого соединения (выход: 97%).

MS (ESI) m/z 302,35 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,21-4,14 (м, 1H), 4,01-3,96 (м, 2H), 3,00-2,91 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,39-2,30 (м, 4H), 2,02-1,97 (м, 2H).

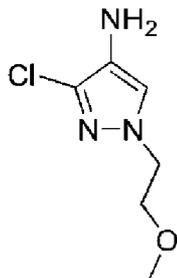
Стадия 4: Синтез промежуточного соединения 63

Осуществляли такую же процедуру, как на стадии 3 примера получения 17, за исключением того, что 4-(3,5-диметил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)пиперидин использовали вместо 5-хлор-1-метил-4-нитро-1H-пиразола, с получением 0,21 г целевого соединения (выход: 67%).

MS (ESI) m/z 273,1 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,05-3,89 (м, 3H), 2,96-2,91 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,17 (с, 6H), 1,99-1,94 (м, 2H).

Пример получения 64: Синтез промежуточного соединения 64 (3-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-амин)

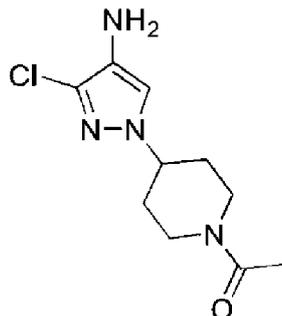


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 34, за исключением того, что 2-бромметилметилловый эфир использовали вместо 2-иодпропана, с получением 0,46 г целевого соединения (выход: 59%).

MS (ESI) m/z 176,2, 178,1 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (с, 1H), 4,23 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,85 (с, 2H).

Пример получения 65: Синтез промежуточного соединения 65 (1-(4-(4-амино-3-хлор-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон)

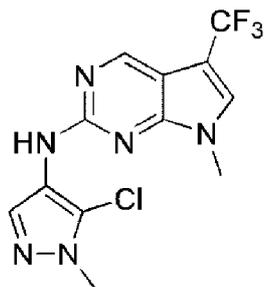


Осуществляли такую же процедуру, как в примере получения 37, за исключением того, что ацетилхлорид использовали вместо иодметана, с получением 0,22 г целевого соединения (выход: 29%).

MS (ESI) m/z 243,2, 245,1 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24 (с, 1H), 4,77-4,74 (м, 1H), 4,39-4,30 (м, 1H), 4,01-3,97 (м, 1H), 3,28-3,19 (м, 1H), 2,92 (шир.с, 2H), 2,81-2,72 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,02-1,95 (м, 4H).

Пример 1: Получение соединения 1

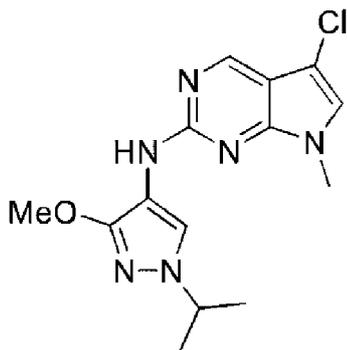


Промежуточное соединение 6 (2-хлор-7-метил-5-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, 45 мг, 0,29 ммоль) и промежуточное соединение 17 (5-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-амин гидрохлорид, 68,7 мг, 0,29 ммоль) растворяли в EtOH (1 мл). Добавляли каплю концентрированной HCl. Кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры для осаждения твердого вещества. Фильтровали эфиром с получением 7,9 мг целевого соединения (выход: 18%).

MS (ESI) m/z 331,0, 332,9 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,98 (шир.с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,68 (с, 3H).

Пример 2: Получение соединения 2



Способ 1:

Промежуточное соединение 1 (2,5-дихлор-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, 65 мг, 0,32 ммоль) и промежуточное соединение 11 (1-изопропил-3-метокси-1H-пиразол-4-амин, 50 мг, 0,32 ммоль) добавляли к *n*-BuOH (1 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (TFA, 24,6 мкл, 0,32 ммоль), кипятили с обратным холодильником при 120°C в течение 20 часов. Температуру снижали до комнатной температуры, и нейтрализовали $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM. Сушили над $MgSO_4$, фильтровали при пониженном

давлении, и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии с получением 46,1 мг целевого соединения (выход: 44%).

MS (ESI) m/z 321,0, 323,1 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,33 (п, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,48 (с, 3H).

Способ 2:

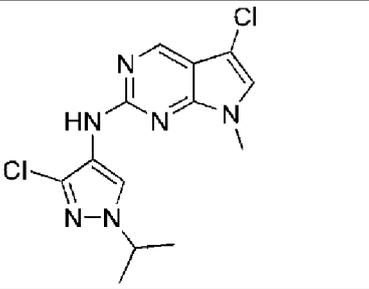
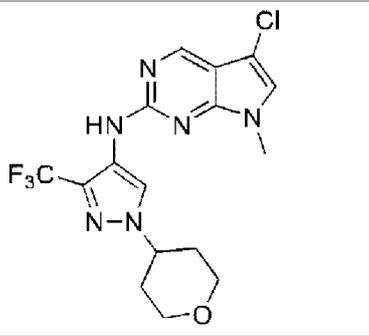
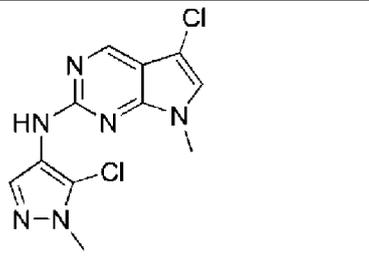
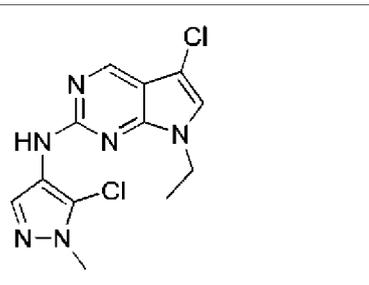
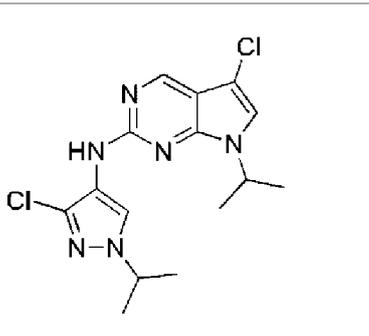
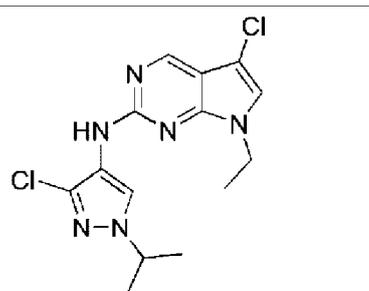
$Pd(OAc)_2$ (11,11 мг, 0,049 ммоль) и Xantphos (34,3 мг, 0,059 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли промежуточное соединение 11 (1-изопропил-3-метокси-1H-пирозол-4-амин, 76,8 мг, 0,49 ммоль), перемешивали в течение 5 минут на масляной бане, предварительно нагретой до $100^\circ C$. Затем температуру понижали до комнатной температуры. Добавляли промежуточное соединение 1 (2,5-дихлор-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин, 100 мг, 0,49 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,45 г, 1,38 ммоль), перемешивали при $100^\circ C$ в течение 5 часов. Затем температуру понижали до комнатной температуры. H_2O добавляли для прекращения реакции. Фильтровали и затем экстрагировали DCM и H_2O . Сушили над $MgSO_4$, фильтровали при пониженном давлении, и концентрировали. Подвергали колоночной хроматографии с получением 12,7 мг целевого соединения (выход: 8%).

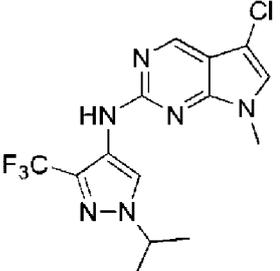
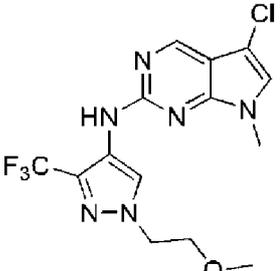
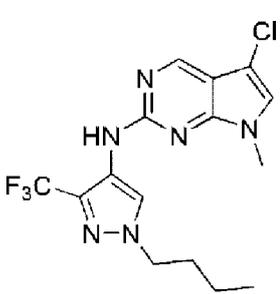
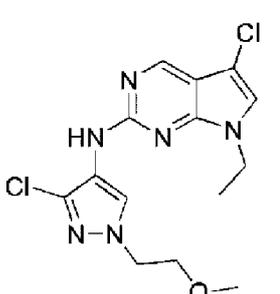
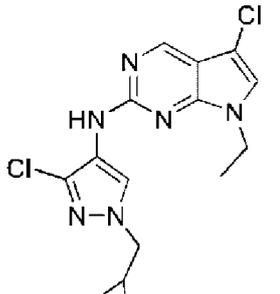
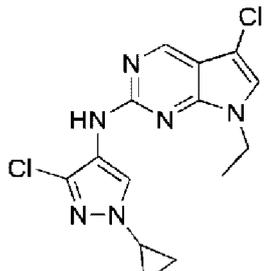
Примеры 3-43: Получение соединений 3-43

Соединения 3-43 получали по процедуре и способу, аналогичным примерам 1 и 2, за исключением того, что тип каждого промежуточного соединения был изменен, как показано в таблице 2 ниже. Физико-химические свойства каждого соединения приведены в таблице 3 ниже.

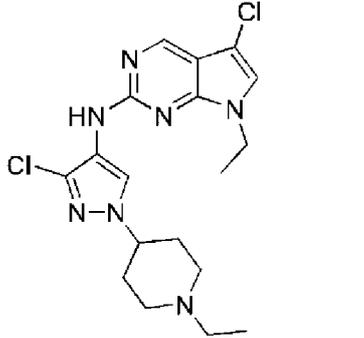
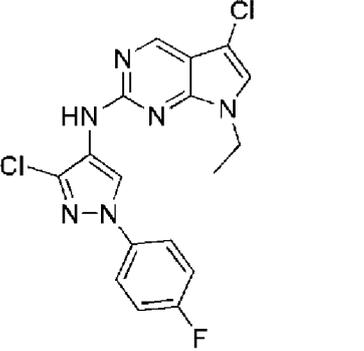
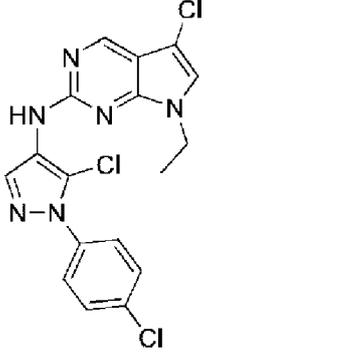
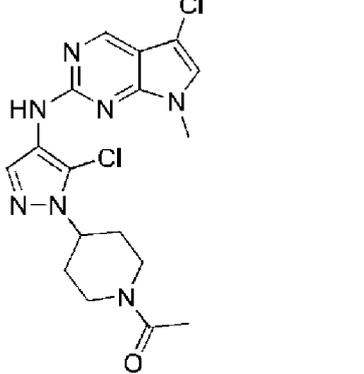
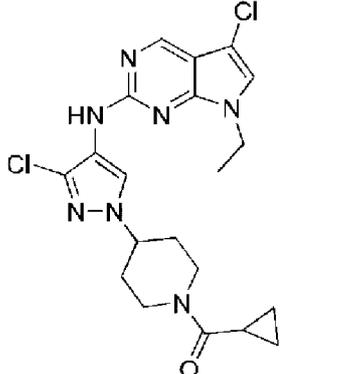
[Таблица 2]

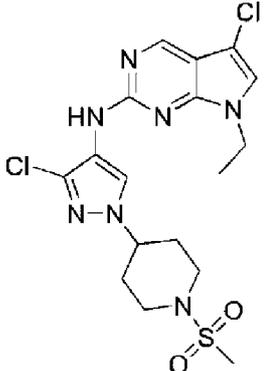
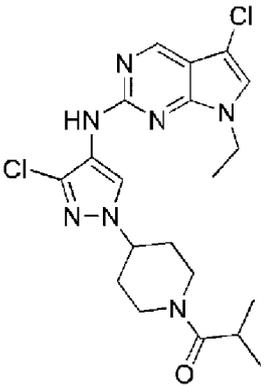
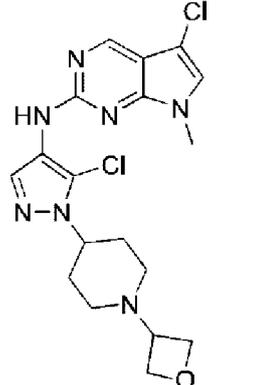
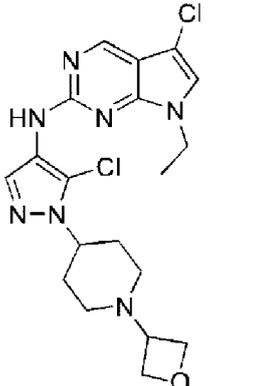
No.	Промежуточное соединение	
	Промежуточное соединение 6	Промежуточное соединение 17
Пример 1	Промежуточное соединение 6	Промежуточное соединение 17
Пример 2	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 11
Пример 3	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 34
Пример 4	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 13
Пример 5	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 17
Пример 6	Промежуточное соединение 2	Промежуточное соединение 17
Пример 7	Промежуточное соединение 4	Промежуточное соединение 34
Пример 8	Промежуточное соединение 2	Промежуточное соединение 34
Пример 9	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 14
Пример 10	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 15
Пример 11	Промежуточное соединение 1	Промежуточное соединение 16
Пример 12	Промежуточное соединение 2	Промежуточное соединение 64
Пример 13	Промежуточное соединение 2	Промежуточное соединение 35

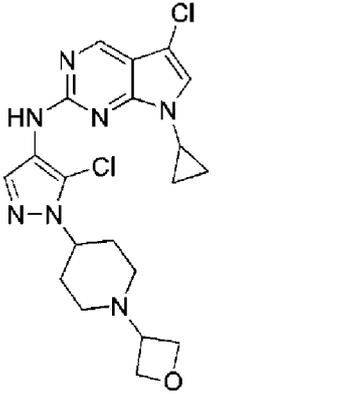
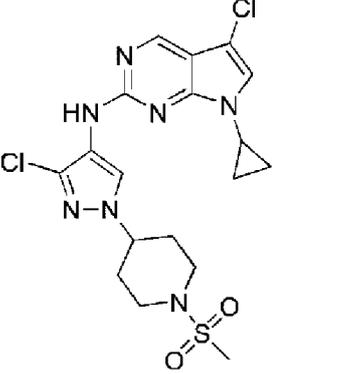
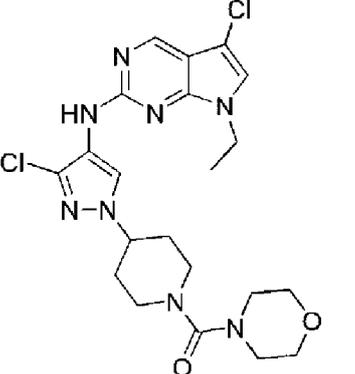
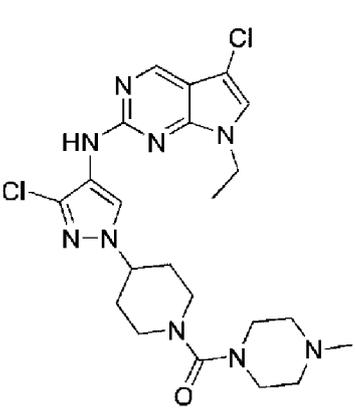
3		<p>MS (ESI) m/z 325,0, 327,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,71-4,62 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,54 (с, 3H).</p>
4		<p>MS (ESI) m/z 401,0, 403,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,45-4,34 (м, 1H), 4,14-4,10 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,58-3,50 (м, 2H), 2,16-2,13 (м, 4H).</p>
5		<p>MS (ESI) m/z 297,0, 299,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,61(с, 1H), 8,23(с, 1H), 6,84(с, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,72 (с, 3H).</p>
6		<p>MS (ESI) m/z 311,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,20-4,15 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
7		<p>MS (ESI) m/z 350,0, 355,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,17 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,93 (п, J=6,9 Гц, 1H), 4,70 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,51 (с, 3H).</p>
8		<p>MS (ESI) m/z 339,1, 341,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,69-4,64 (м, 1H), 4,21-4,13 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,48-1,43 (т, 3H, J=14,7Гц).</p>

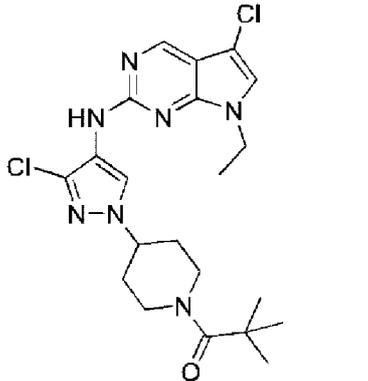
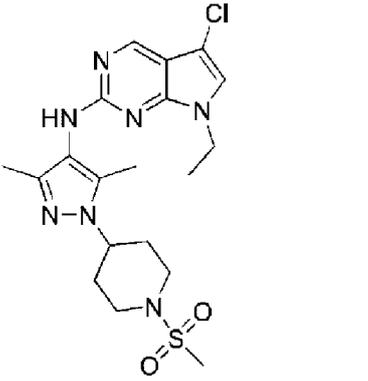
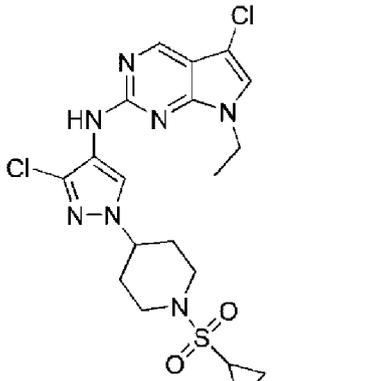
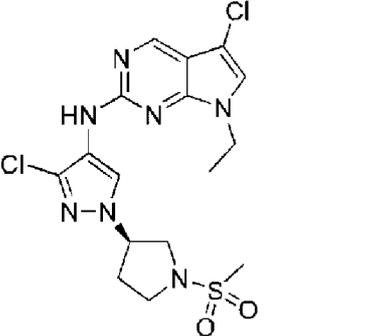
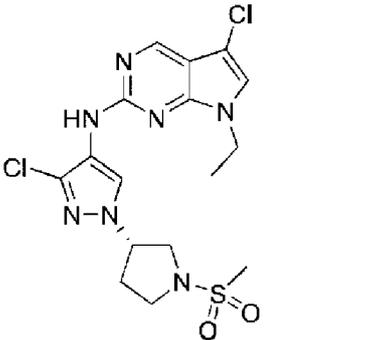
9		<p>MS (ESI) m/z 359,1, 361,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,61-4,52 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,58 (с, 3H)</p>
10		<p>MS (ESI) m/z 375,0, 377,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,37-4,34 (т, 2H, J=10,5 Гц), 3,83-3,80 (т, 2H, J=10,5 Гц), 3,76 (с, 3H), 3,39 (с, 3H).</p>
11		<p>MS (ESI) m/z 373,1, 375,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,66 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,21-4,16 (т, 2H, J=14,1 Гц), 3,75 (с, 3H), 1,98-1,88 (м, 2H), 1,45-1,38 (м, 2H), 1,01-0,97 (т, 3H, J=14,7 Гц).</p>
12		<p>MS (ESI) m/z 355,0, 357,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,11 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,37-4,35 (м, 2H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,80-3,78 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
13		<p>MS (ESI) m/z 351,0, 353,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,21-4,14 (м, 2H), 4,04-4,02 (д, 2H, J=7,2 Гц), 1,48-1,43 (т, 3H, J=6,6 Гц), 1,27 (с, 1H), 0,65-0,58 (м, 2H), 0,47-0,42 (м, 2H).</p>
14		<p>MS (ESI) m/z 336,9, 339,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,16 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,51-3,44 (м, 1H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,27-1,22 (м, 2H), 1,13-1,09</p>

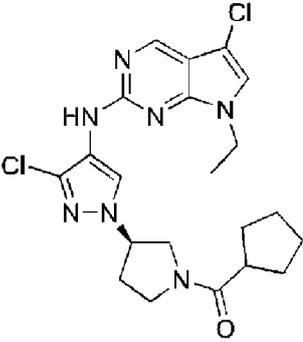
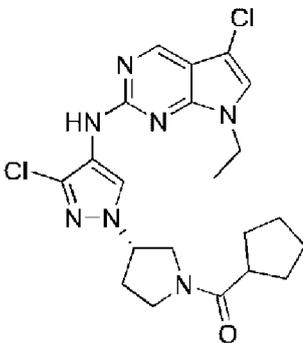
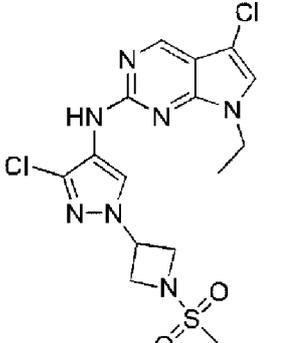
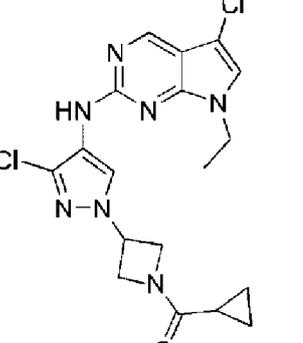
		(m, 2H).
15		MS (ESI) m/z 348,9, 351,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,58 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 4H), 1,14-1,06 (m, 4H).
16		MS (ESI) m/z 353,0, 355,0 [M+H] ⁺
17		MS (ESI) m/z 394,1, 396,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,60 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,21-4,13 (m, 3H), 3,03 (д, J=11,1 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,32-2,13 (m, 6H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H).
18		MS (ESI) m/z 381,0, 383,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,67-3,55 (m, 2H), 2,53-2,44 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 2H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,48-1,43 (т, 3H, J=14,7 Гц).
19		MS (ESI) m/z 409,1, 411,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,28-4,15 (m, 4H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,49-1,44 (т, 3H, J=14,4), 1,26 (с, 3H), 1,21 (с, 3H).

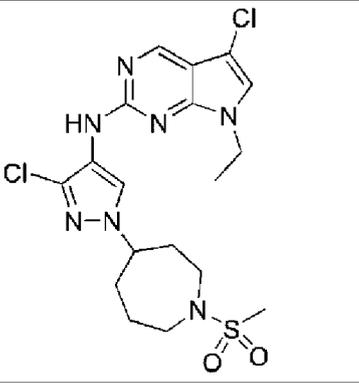
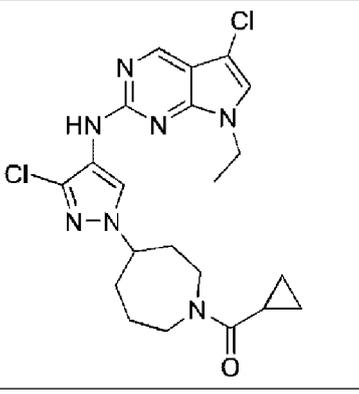
20		MS (ESI) m/z 408,1 [M+H] ⁺
21		MS (ESI) m/z 391,0, 393,0 [M+H] ⁺
22		MS (ESI) m/z 407,0, 409,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,50-7,47 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,21 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3H).
23		MS (ESI) m/z 408,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,61 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,77 (д, J=13,8 Гц, 1H), 4,50-4,45 (м, 1H), 4,01 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H) 3,28 (т, J=12,3 Гц, 3H), 2,80 (т, J=13,5 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,08-2,03 (м, 3H).
24		MS (ESI) m/z 448,1, 450,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,82-4,80 (м, 1H), 4,56-4,45 (м, 2H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,23-2,07 (м, 6H), 1,83-1,76 (м, 1H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,03-1,02 (м, 2H), 1,01-0,82 (м, 2H).

25		<p>MS (ESI) m/z 458,0, 460,0 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,38 (п, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,17 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,99-3,95 (м, 2H), 3,05-2,98 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,34-2,27 (м, 2H), 2,14-2,09 (м, 2H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>
26		<p>MS (ESI) m/z 450,1, 452,2 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,52-4,43 (м, 1H), 4,20-4,13 (м, 2H), 3,28-3,24 (м, 1H), 2,91-2,74 (м, 3H), 2,06 (с, 4H), 1,48-1,43 (т, 3H, $J=14,7$ Гц), 1,18-1,17 (м, 6H).</p>
27		<p>MS (ESI) m/z 422,2, 424,1 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,72-4,64 (м, 4H), 4,28-4,21 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,61-3,53 (м, 1H), 2,94-2,90 (д, 25H, $J=11,7$ Гц), 2,37-2,24 (м, 2H), 2,09-1,99 (м, 4H)</p>
28		<p>MS (ESI) m/z 436,1 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,69-4,66 (м, 4H), 4,20-4,15 (м, 3H), 3,59-3,54 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,91 (д, $J=11,1$ Гц, 2H) 2,31-2,22 (м, 2H), 2,11-2,04 (м, 4H), 1,45 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>

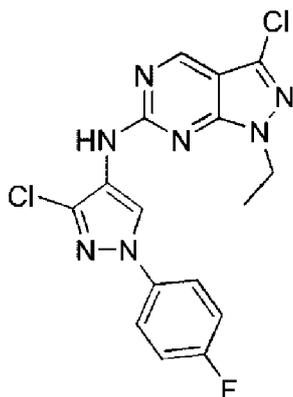
29		<p>MS (ESI) m/z 448,0 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,69-4,66 (м, 4H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H) 2,91 (д, $J=11,1$ Гц, 2H), 2,36-2,25 (м, 4H), 1,16-1,11 (м, 4H).</p>
30		<p>MS (ESI) m/z 470,0 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,42-4,35 (м, 1H), 3,99-3,95 (м, 2H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,011 (т, $J=11,4$ Гц, 2H) 2,88 (с, 3H), 2,40-2,26 (м, 2H), 2,14-2,09 (м, 2H), 1,16-1,05 (м, 4H).</p>
31		<p>MS (ESI) m/z 493,0, 495,0 $[M+H]^+$</p>
32		<p>MS (ESI) m/z 505,9, 508,0 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,41-4,31 (м, 1H), 4,15 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,41-3,31 (м, 4H), 2,94 (т, $J=12,3$ Гц, 2H), 2,45-2,41 (м, 4H), 2,31(с, 3H), 2,49-2,14 (м, 2H), 2,02-1,98 (м, 2H), 1,44 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>

33		MS (ESI) m/z 464,2, 466,0 [M+H] ⁺
34		MS (ESI) m/z 452,2, 454,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,55 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,17 (шир.с, 1H), 4,09-3,96 (м, 5H), 2,98-2,91 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,38-2,29 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,08-2,02 (м, 2H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H).
35		MS (ESI) m/z 484,0, 486,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,69 (шир.с, 1H), 4,42-4,35 (м, 1H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,02-3,98 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 2H), 2,37-2,30 (м, 3H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,24-1,22 (м, 2H), 1,10-1,02 (м, 2H).
36		MS (ESI) m/z 444,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,19-5,07 (м, 1H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,94-3,76 (м, 2H), 3,49 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 1,46 (т, J=7,5 Гц, 3H).
37		MS (ESI) m/z 444,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,09-5,08 (м, 1H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 2H), 2,93(с, 3H), 2,50-2,43 (м, 2H), 1,46 (т,

		$J=7,2$ Гц, 3H).
38		MS (ESI) m/z 461,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,61 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,08-4,99 (м, 1H), 4,30-4,12 (м, 2H), 3,98-3,93 (м, 2H), 3,68-3,64 (м, 1H), 2,86-2,74 (м, 1H), 2,49-2,36 (м, 2H), 1,86-1,78 (м, 6H), 1,61-1,55 (м, 1H), 1,48-1,42 (м, 1H).
39		MS (ESI) m/z 462,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,31-8,28 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,01-4,98 (м, 1H), 4,17 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,98-3,57 (м, 4H), 2,77-2,43 (м, 3H), 1,84-1,77 (м, 6H), 1,60-1,57 (м, 2H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).
40		MS (ESI) m/z 429,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,63 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,27 (квинтет, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,53 (т, $J=2,4$ Гц, 2H), 4,38 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,18 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,06 (с, 3H), 1,49 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).
41		MS (ESI) m/z 419,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,29 (квинтет, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,84 (м, 1H), 4,70 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 4,18 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,04 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 0,80 (д, $J=5,1$ Гц, 2H).

42		<p>MS (ESI) m/z 473,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,94-4,57 (м, 1H), 4,34 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,73-3,55 (м, 3H), 3,30-3,22 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 1,50 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>
43		<p>MS (ESI) m/z 463,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,43-4,30 (м, 3H), 3,98-3,62 (м, 5H), 2,28-2,08 (м, 5H), 1,79-1,75 (м, 1H), 1,50 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,11-1,00 (м, 2H), 0,83-0,79 (м, 2H).</p>

Пример 44: Получение соединения 44



Способ 1:

Промежуточное соединение 8 (3-хлор-1-этил-6-(метилтио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин, 82,4 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (1 мл). Добавляли mCPBA (156,5 мг, 0,90 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли промежуточное соединение 29 (3-хлор-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-амин, 76,2 мг, 0,34 ммоль), перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Затем температуру понижали до комнатной температуры. По окончании реакции, экстрагировали насыщенным $NaHCO_3$ и этилацетатом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Подвергали колоночной хроматографии (МС:MeOH=40:1) с получением 21 мг целевого соединения (выход: 13%).

MS (ESI) m/z 392,0, 394,0 $[M+H]^+$

Способ 2:

Колбу для фильтрования загружали промежуточным соединением 8 (3-хлор-1-этил-6-(метилсульфонил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин, 82,4 мг, 0,34 ммоль),

промежуточным соединением 29 (3-хлор-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-амин, 104,5 мг, 0,49 ммоль), и п-толуолсульфоновой кислотой (PTSA, 72,2 мг, 0,38 ммоль). Добавляли NMP (1 мл), затем перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Температуру снижали до комнатной температуры, и нейтрализовали насыщенным NaHCO₃ с осаждением коричневого твердого вещества. Твердое вещество, полученное фильтрацией, подвергали колоночной хроматографии с этилацетатом с получением 76,7 мг целевого соединения (выход: 51%).

Примеры 45-62: Получение соединений 45-62

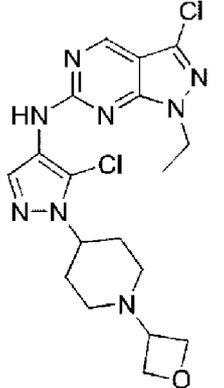
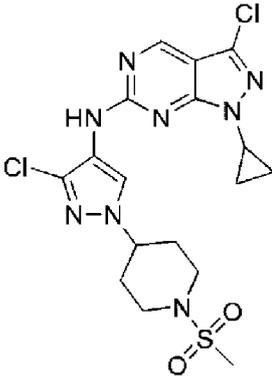
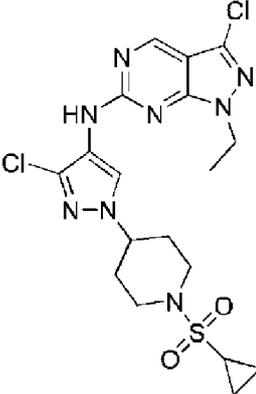
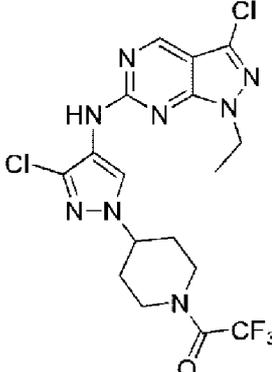
Соединения 45-62 получали по процедуре и способу, аналогичным примеру 44, за исключением того, что тип каждого промежуточного соединения был изменен, как показано в таблице 4 ниже. Физико-химические свойства каждого соединения приведены в таблице 5 ниже.

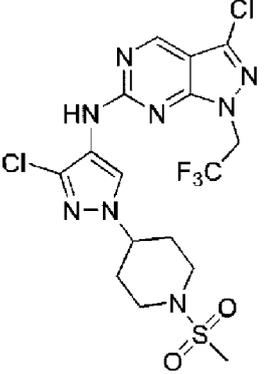
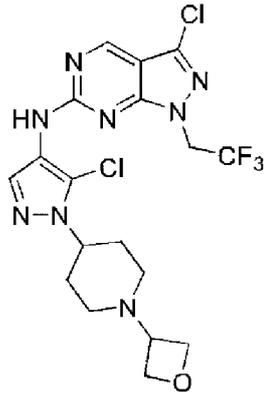
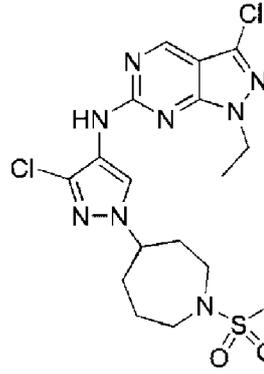
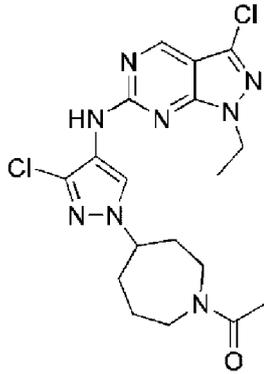
[Таблица 4]

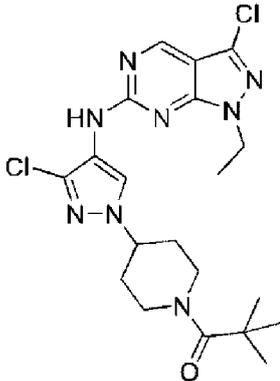
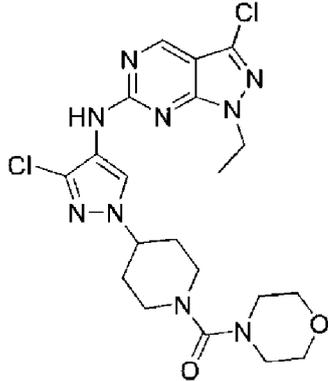
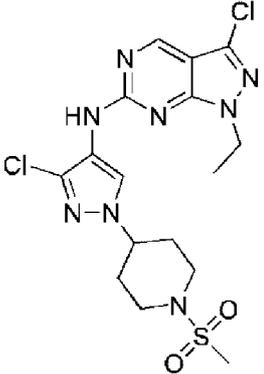
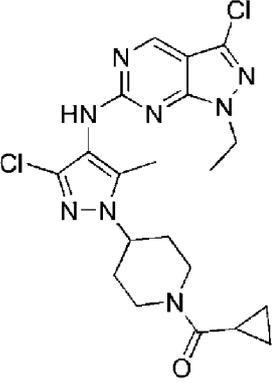
Но.	Промежуточное соединение	
Пример 45	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 29
Пример 46	Промежуточное соединение 10	Промежуточное соединение 47
Пример 47	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 49
Пример 48	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 50
Пример 49	Промежуточное соединение 9	Промежуточное соединение 47
Пример 50	Промежуточное соединение 9	Промежуточное соединение 29
Пример 51	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 56
Пример 52	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 57
Пример 53	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 44
Пример 54	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 45
Пример 55	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 47
Пример 56	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 62
Пример 57	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 42
Пример 58	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 65
Пример 59	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 48
Пример 60	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 52
Пример 61	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 31
Пример 62	Промежуточное соединение 8	Промежуточное соединение 27

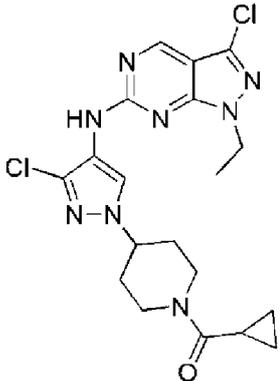
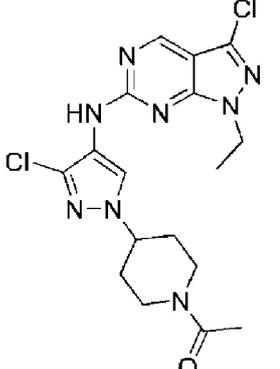
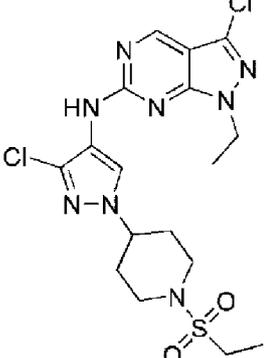
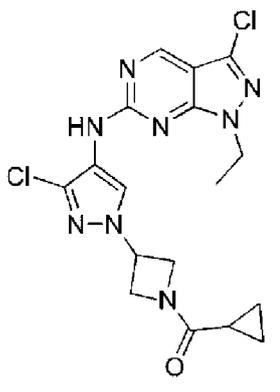
[Таблица 5]

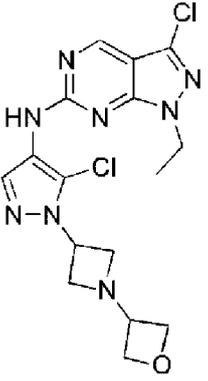
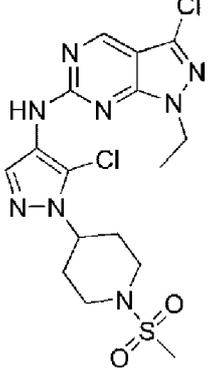
Соединение Но.	Структура	Результаты анализа (MS, ¹ H ЯМР)

45		MS (ESI) m/z 437,4, 439,1 [M+H] ⁺
46		MS (ESI) m/z 470,9, 473,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,73 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,45-4,35 (м, 1H), 3,98 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,67-3,59 (м, 1H), 3,01 (т, J=12,0 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,40-2,31 (м, 2H), 2,15-2,09 (м, 2H). 1,35-1,28 (м, 2H), 1,18-1,12 (м, 2H).
47		MS (ESI) m/z 485,1, 487,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,75 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,43-4,30 (м, 3H), 4,03-3,98 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,37-2,28 (м, 3H), 2,13-2,08 (м, 2H), 1,51-1,48 (м, 3H), 1,24-1,20 (м, 2H), 1,10-1,02 (м, 2H).
48		MS (ESI) m/z 476,8, 479,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,76 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,66-4,53 (м, 2H), 4,35 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,25-4,18 (м, 2H), 3,44-3,36 (м, 1H), 3,17-3,13 (м, 1H), 2,31 - 2,16 (м, 4H), 1,51 (т, J=7,25 Гц, 3H).

49		<p>MS (ESI) m/z 512,8, 514,8 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,84 (кв, $J=8,1$ Гц), 4,46-4,37 (м, 1H), 4,00-3,94 (м, 2H), 3,06-2,99 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,40-2,28 (м, 2H), 2,14-2,10 (м, 2H).</p>
50		<p>MS (ESI) m/z 490,9, 492,8 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,84 (кв, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,72-4,64 (м, 4H), 4,31-4,22 (м, 1H), 3,60-3,56 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 2H), 2,34-2,25 (м, 2H), 2,09-1,95 (м, 4H).</p>
51		<p>MS (ESI) m/z 473,2 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,94-4,57 (м, 1H), 4,34 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,73-3,55 (м, 3H), 3,30-3,22 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 1,50 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>
52		<p>MS (ESI) m/z 463,2 $[M+H]^+$;</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,43-4,30 (м, 3H), 3,98-3,62 (м, 5H), 2,28-2,08 (м, 5H), 1,79-1,75 (м, 1H), 1,50 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,11-1,00 (м, 2H), 0,83-0,79 (м, 2H).</p>

53		<p>MS (ESI) m/z 464,9, 466,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,61 (д, $J=13,5$ Гц, 2H), 4,49-4,46 (м, 1H), 4,34 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,02 (т, $J=11,1$ Гц, 2H), 2,18-2,03 (м, 4H), 1,50 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,34 (с, 9H).</p>
54		<p>MS (ESI) m/z 394,1, 396,3 $[M+H]^+$</p>
55		<p>MS (ESI) m/z 458,8 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,43-4,31 (м, 3H), 3,97 (д, $J=12,6$, 2H), 3,06-3,27 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,40-2,27 (м, 2H), 2,15-2,09 (м, 2H), 1,51 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>
56		<p>MS (ESI) m/z 462,9, 464,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (с, 1H), 4,32-4,17 (м, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,82-1,75 (м, 2H), 1,50-1,43 (м, 4H), 1,27 (с, 2H), 1,04-1,03 (м, 2H), 0,82-0,78 (м, 2H).</p>

57		<p>MS (ESI) m/z 449,1, 451,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,76-4,74 (м, 1H), 4,54-4,52 (м, 2H), 4,34 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,39-3,32 (м, 2H), 2,26-2,06 (м, 6H), 1,83-1,78 (м, 2H), 1,51 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,05-1,02 (м, 2H), 0,85-0,82 (м, 2H).</p>
58		<p>MS (ESI) m/z 423,1, 425,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,78-4,74 (м, 1H), 4,50-4,43 (м, 1H), 4,37-4,30 (м, 2H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,27 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,80 (т, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 4H), 1,50 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>
59		<p>MS (ESI) m/z 473,1, 475,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,41-4,30 (м, 3H), 4,03-3,95 (м, 2H), 3,13-3,03 (м, 4H), 2,48-2,21 (м, 2H), 2,18-2,03 (м, 2H), 1,51 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>
60		<p>MS (ESI) m/z 421,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,29 (квинтет, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,97-4,82 (м, 1H), 4,73 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,48 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,33 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,51 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,04 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 0,81 (д, $J=4,8$ Гц, 2H).</p>

61		<p>MS (ESI) m/z 408,9 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,16 (квинтет, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,77 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,65 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,34 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,98-3,76 (м, 5H), 1,50 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,04 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 0,81 (д, $J=4,8$ Гц, 2H).</p>
62		<p>MS (ESI) m/z 459,0, 461,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,78 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,36 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,28-4,21 (м, 2H), 3,96 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 2,98 (т, $J=9,0$ Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,33-2,17 (м, 4H), 1,56-1,55 (м, 3H).</p>

Пример исследования: Ингибирующий эффект на LRRK2

Измеряли ингибирующий эффект соединений 1-62 на LRRK2 (богатая лейцином повторная киназа 2) *in vitro*. При анализе результатов значения IC_{50} рассчитывали для количественного сравнения активности *in vitro*.

Метод анализа

После растворения соединения в 100% DMSO при 10 мМ, его серийно разводили до диапазона от 1 мкМ до 10 мкМ, с использованием биохимического буфера для анализа LRRK2 (50 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоокислота), pH 7,5, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EGTA (1,2-бис(о-аминофенокси)этан-N, N,N',N'-тетрауксусная кислота), 2 мМ DTT (дителиотреитол) и 0,01% Tween-20 (Aldrich)). Очищенную LRRK2 (CARNA BIOSCIENCES) добавляли в черный 96-луночный планшет для микротитрования с U-образным дном, содержащий 6 мкл серийно разведенного соединения, с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 30 минут. Для киназной реакции добавляли АТР и специфический мочевино-полипептид субстратный раствор (UlightTM-poly TK, PerkinElimer). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 часа, и детектировали с помощью раствора для обнаружения (торговая марка: LANCE), содержащего EDTA. Раствор для обнаружения LANCE, содержащий меченое европием антитело (LRRK2-специфичный PT66), добавляли с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 50 минут для прекращения киназного эксперимента. Фосфорилированный субстрат детектировали путем измерения эмиссии 665 нм. Значения IC_{50} рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием программы Prism (программное обеспечение PrismTM) со ссылкой на отсутствие

ингибитора киназы. Результаты показаны в Таблице 6 ниже.

В качестве сравнительного анализа соединения LRR2-IN-1, которое, как известно, является эталонным соединением для ингибитора LRRK2, также протестировали на ингибирующую активность.

[Таблица 6]

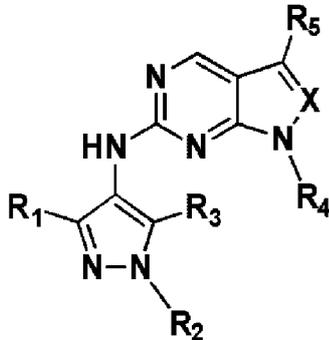
Соединение No.	IC ₅₀ (нМ)	Соединение No.	IC ₅₀ (нМ)
LRRK2-IN-1	8,20	43	5,83
25	6,67	46	7,91
28	6,50	47	6,48
30	2,02	51	4,75
31	4,66	52	5,60
32	2,50	55	4,49
33	6,07	57	7,22
35	6,66	58	5,92
42	5,11	59	3,94

Как показано в приведенной выше таблице 6, соединения по настоящему изобретению обладали ингибирующей активностью в отношении LRRK2 с однозначными значениями нМ IC₅₀ и превосходили таковые у LRRK2-IN-1. В частности, шесть панелей-тестов тирозинкиназы были проведены на соединениях 25, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 42, 43, 46, 47, 51, 52, 55, 57, 58, и 59 для оценки селективности. В результате они селективно показали высокую ингибирующую активность в отношении LRRK2, что указывает на превосходную селективность в отношении ингибирующей активности LRRK2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения, представленного следующей формулой 1, и его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства и изомера:

[формула 1]



в приведенной выше формуле,

X представляет собой CH или N;

R₁ представляет собой водород, галоген или C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ алкокси C₃₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или C₆₋₁₀ арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

где 4-7-членный гетероциклоалкил может быть замещен C₁₋₄ алкилом, C₁₋₄ алкилкарбонилем, незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами, C₃₋₆ циклоалкилкарбонилем, 4-7-членным гетероциклоалкилкарбонилем, незамещенным или замещенным C₁₋₄ алкилом, C₁₋₄ алкилсульфонилом, C₃₋₆ циклоалкилсульфонилом или оксетанилом, и

гетероциклоалкил включает по меньшей мере один атом, выбранный из N, O и S,

R₃ представляет собой водород, галоген или C₁₋₄ алкил;

R₄ представляет собой C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами; и

R₅ представляет собой галоген или C₁₋₄ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами.

2. Соединение по п. 1, где R₁ представляет собой водород, галоген, трифтор C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси.

3. Соединение по п. 1, где R₄ представляет собой трифтор C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкил или C₃₋₆ циклоалкил.

4. Соединение по п. 1, где R₅ представляет собой галоген, трифтор C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкил.

5. Соединение по п. 1, где R₂ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ алкокси C₁₋₄ алкил, C₃₋₆ циклоалкил C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₃₋₆ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или C₆₋₁₀ арил, замещенный F или Cl,

- 4) 5-хлор-7-метил-N-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 5) 5-хлор-N-(5-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 6) 5-хлор-N-(5-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 7) 5-хлор-N-(3-хлор-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 8) 5-хлор-N-(3-хлор-1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 9) 5-хлор-N-(1-изопропил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 10) 5-хлор-N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 11) N-(1-бутил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-хлор-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 12) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 13) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 14) 5-хлор-N-(3-хлор-1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 15) 5-хлор-N-(3-хлор-1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-7-циклопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 16) 5-хлор-N-(5-хлор-1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 17) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 18) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 19) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(2,6-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 20) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 21) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 22) 5-хлор-N-(5-хлор-1-(4-хлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 23) 1-(4-(5-хлор-4-(5-хлор-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон,

- 24) (4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон,
- 25) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 26) 1-(4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он,
- 27) 5-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 28) 5-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 29) 5-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-циклопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 30) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-циклопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 31) (4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(морфолино)метанон,
- 32) (4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон,
- 33) 1-(4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
- 34) 5-хлор-N-(3,5-диметил-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 35) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 36) (R)-5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 37) (S)-5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 38) (R)-(3-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)(циклопентил)метанон,
- 39) (S)-(3-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)пирролидин-1-ил)(циклопентил)метанон,
- 40) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 41) (3-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанон,
- 42) 5-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)азепан-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин,
- 43) (4-(3-хлор-4-(5-хлор-7-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)азепан-1-ил)(циклопропил)метанон,

- 44) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,
- 45) 3-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,
- 46) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,
- 47) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,
- 48) 1-(4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанон,
- 49) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,
- 50) 3-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,
- 51) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)азепан-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,
- 52) (4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)азепан-1-ил)(циклопропил)метанон,
- 53) 1-(4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
- 54) (4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(морфолино)метанон,
- 55) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,
- 56) (4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон,
- 57) (4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон,
- 58) 1-(4-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанон,
- 59) 3-хлор-N-(3-хлор-1-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,
- 60) (3-(3-хлор-4-(3-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)(циклопропил)метанон,
- 61) 3-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин,
- 62) 3-хлор-N-(5-хлор-1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

8. Соединение по п. 1, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой одну или несколько, выбранные из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида,

гидроиодида, сульфата, нитрата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната и толуолсульфоната.

9. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения дегенеративного заболевания головного мозга, включающая соединение по любому из п.п.1-8 в качестве активного ингредиента.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где дегенеративное заболевание головного мозга представляет собой болезнь Паркинсона.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, обладающая ингибирующей активностью, селективной по отношению к LRRK2(богатая лейцином повторная киназа 2).

12. Применение соединения по любому из п.п.1-8 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения дегенеративного заболевания головного мозга.

13. Способ лечения дегенеративного заболевания головного мозга, включающий введение пациенту соединения по любому из п.п.1-8.