



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130942** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

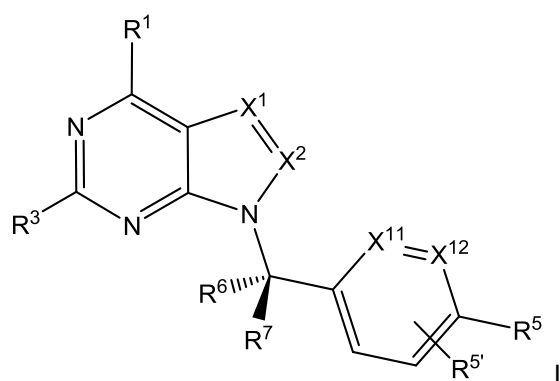
(21) Номер заявки: а 2021 02640 (22) Дата подання заявки: 19.12.2019 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 25.06.2026 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/783,014, 62/799,423, 62/857,986, 62/868,616, 62/946,263 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 20.12.2018, 31.01.2019, 06.06.2019, 28.06.2019, 10.12.2019 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US, US, US (41) Публікація відомостей про заявку: 03.11.2021, Бюл.№ 44 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 24.06.2026, Бюл.№ 25 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2019/067521, 19.12.2019	(72) Винахідник(и): Бреннеман Джерод Бернетт (US), Кралл Ельза Бейер (US), Шлабах Майкл (US), Вайлі Ендрю Алістер (US) (73) Володілець (володільці): КЕЙЕСЬКО ТЕРАПЬЮТІКС, ІНК., 4 Maguire Road, Lexington, Massachusetts 02421, United States of America (US) (74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 2298731 A1, 23.03.2011 YE LIANBAO et al: "Design, synthesis and molecular docking analysis of some novel 7-[(quinolin-6-yl)methyl] purines as potential c-Met inhibitors", MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, BIRKBEAUSER, BOSTON, US, vol. 24, no. 8, 30 May 2015 (2015-05-30), pages 3327 – 3333 HONG JIA et al: "Discovery of (S)-1-(1-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)ethyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazine (Volitinib) as a Highly Potent and Selective Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (c-Met) Inhibitor in Clinical Development for Treatment of Cancer", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, vol. 57, no. 18, 25 September 2014 (2014-09-25), pages 7577 – 7589 WO 2009/111354 A2, 11.09.2009 YE LIANBAO et al: "Design and Synthesis of Some Novel 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidines as Potential c-Met Inhibitors", INTERNATIONAL JOURNAL FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH SCHOLARS (IJPRS), vol. 3, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 414 – 421
---	--

(54) ЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛОПІРИМІДИНИ І ЗАМІЩЕНІ ПУРИНИ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ УБІКВІТИН-СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОТЕАЗИ 1 (USP1)

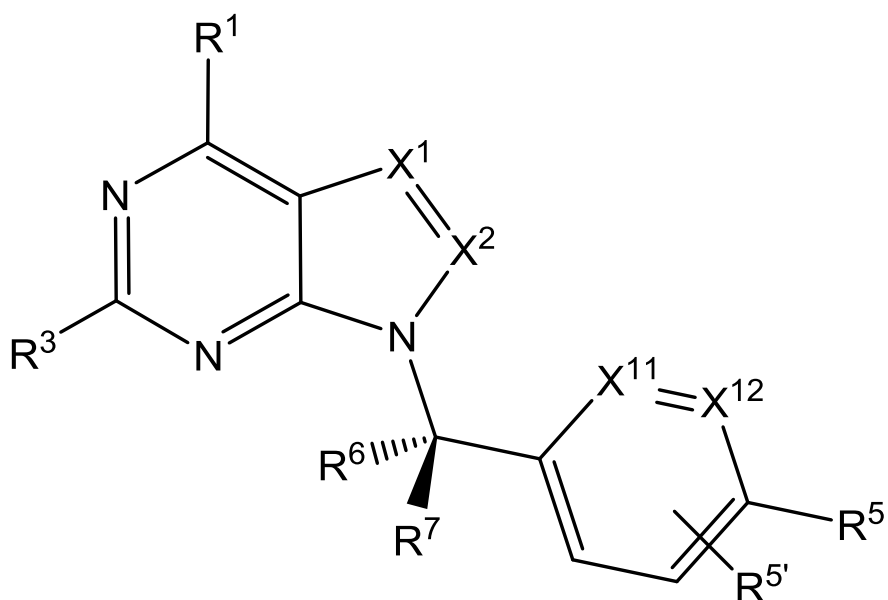
(57) Реферат:

У цьому розкритті представлені сполуки формули I:

UA 130942 C2



та їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де X^1 , X^2 , X^{11} , X^{12} , R^1 , R^3 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 і R^7 визначені, як зазначено в описі. Це розкриття також спрямоване на застосування сполук формули I для інгібування білка USP1 і/або для лікування розладу, що реагує на інгібування білків USP1 і активність USP1. Сполуки за цим розкриттям особливо придатні для лікування раку.



ПЕРЕДУМОВИ РОЗКРИТТЯ

Область винаходу

У цьому розкритті представлені заміщені піразолопіримідини і заміщені пурини в якості інгібіторів убіквітин-специфічної процесуючої протеази 1 (USP1) і терапевтичні способи лікування станів і захворювань, за яких інгібування USP1 дає користь. Зокрема, в цьому розкритті представлені способи лікування раку шляхом введення інгібітора USP1.

Рівень техніки

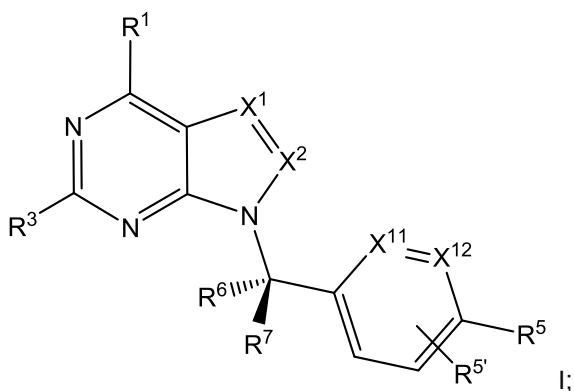
Убіквітин являє собою невеликий (76 амінокислот) білок, який посттранскрипційно прикріплюється до цільових білків. Наслідки убіквітинування визначаються кількістю і топологією зв'язку молекул убіквітину, кон'югованих із цільовим білком. Наприклад, білки, які демонструють ланцюги поліубіквітину, зв'язані з лізином 48, зазвичай націлені на протеасому для деградації, в той час як ланцюги моноубіквітину або поліубіквітину, зв'язані за допомогою інших лізінів, регулюють непротеолітичні функції, як-от регулювання клітинного циклу, відновлення пошкоджень ДНК, транскрипція і ендоцитоз. Убіквітинування являє собою оборотний процес, і ферменти, що називаються деубіквітиназами, видаляють убіквітин із цільових білків

USP1 являє собою деубіквітиназу, яка бере участь у відновленні ушкоджень ДНК. USP1 взаємодіє з UAF1 (асоційований з USP1 фактор 1) з утворенням комплексу, необхідного для активності деубіквітинази. Комплекс USP1/UAF1 деубіквітинує моноубіквітинований PCNA (ядерний антиген проліферуючих клітин) і моноубіквітинований FANCD2 (група комплементатії групи анемії Фанконі D2), які є білками, що грають важливі функції в синтезі трансфузії (TLS) і шляху анемії Фанконі (FA), відповідно. Комплекс USP1/UAF1 також деубіквітинує групу комплементатії анемії Фанконі I (FANCI). Ці два шляхи важливі для відновлення пошкоджень ДНК, викликаних зшиваючими ДНК агентами, як-от цисплатин і мітоміцин С (MMC).

Безпечні та ефективні методи лікування, націлені на деубіквітинази, невідомі, ще не доступні у продажу або ще не розроблені в клінічних умовах.

КОРОТКЕ ВИКЛАДЕННЯ СУТІ РОЗКРИТТЯ

В одному аспекті це розкриття стосується сполук або їх фармацевтично прийнятної солі або сольовату, які мають Формулу I (також називаються в цьому документі Сполуками розкриття):



де:

кожен X^1 і X^2 незалежно вибраний з N і CR²;

кожен із R¹ і R² незалежно вибраний з гідрогену, галогену, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу і необов'язково заміщеного алкінілу;

R³ являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений піридил, необов'язково заміщений піримідиніл, необов'язково заміщений піразиніл, необов'язково заміщений піридазиніл або необов'язково заміщений піразоліл;

кожен із X¹¹ і X¹² незалежно вибраний з N і CH;

R⁵ незалежно вибраний з гідрогену, необов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₆) алкенілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₆) алкінілу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкілі, (C₁-C₆) гідроксиполі, ціано, галогену, сульфонамідо, -C(=O)R²³, -C(=O)OR²⁴, -NR^{32a}R^{32b}, -NR^{31a}C(=O)R²⁵, -NR^{31a}C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -S(O)₂R²⁷, -NR^{31a}SO₂R²⁷, необов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) арилу, необов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) ар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкілу, необов'язково заміщеного ((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -O-(C₆-C₁₄) арилу, необов'язково заміщеного -O-(C₆-C₁₄) ар-(C₁-C₂) алкілу,

необов'язково заміщеного -О-гетероарилу, необов'язково заміщеного -О-гетероар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -О-(C₃-C₈) циклоалкілу, необов'язково заміщеного -О-((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -О-гетероцикло і необов'язково заміщеного -О-гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу;

5 R⁵ незалежно вибраний з необов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₆) алкенілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₆) алкінілу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкілу, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гідроксиалкілу, ціано, галогену, сульфонамідо, -C(=O)R²³, -C(=O)OR²⁴, -NR^{32a}R^{32b}, -NR^{31a}C(=O)R²⁵, -NR^{31a}C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -S(O)₂R²⁷, -NR^{31a}SO₂R²⁷, необов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) арилу, необов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) ар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкілу, необов'язково заміщеного ((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -О-(C₆-C₁₄) арилу, необов'язково заміщеного -О-(C₆-C₁₄) ар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -О-гетероарилу, необов'язково заміщеного -О-гетероар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -О-(C₃-C₈) циклоалкілу, необов'язково заміщеного -О-((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -О-гетероцикло і необов'язково заміщеного -О-гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу; або

20 один із R⁵ і один із R⁵ на сусідніх атомах взяті разом із атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) арильного кільця; або один із R⁵ і один із R⁵ на сусідніх атомах взяті разом із атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного гетероарильного кільця; або один із R⁵ і один із R⁵ на сусідніх атомах взяті разом із атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкільного кільця; або один із R⁵ і один із R⁵ на сусідніх атомах взяті разом із атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклоалкільного кільця; або один із R⁵ і один із R⁵ на сусідніх атомах взяті разом із атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного спіроциклоалкільного кільця; або один із R⁵ і один із R⁵ на сусідніх атомах взяті разом із атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного спірогетероциклоалкільного кільця;

30 кожен із R⁶ і R⁷ незалежно вибраний з гідрогену, галогену, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу і необов'язково заміщеного алкінілу;

35 R²³ вибраний з групи, яка складається з гідрогену, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіламіно, гідроксиалкілу, (аміно)алкілу, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (циклоалкіл)алкілу, аралкілу, (гетероцикло)алкілу, (гетероарил)алкілу, (аміно)(гідрокси)алкілу, (аралкіламіно)алкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного циклоалкілу;

40 R^{31a} і R^{31b} кожен незалежно вибраний з групи, яка складається з гідрогену, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, гідроксиалкілу, (аміно)алкілу, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, алкоксиалкілу, циклоалкілу, (циклоалкіл)алкілу, (гетероцикло)алкілу, аралкілу і (гетероарил)алкілу; і

45 кожен із R²⁴, R²⁵, R²⁷, R^{32a} і R^{32b} незалежно вибраний з групи, яка складається з гідрогену, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіламіно, гідроксиалкілу, (аміно)алкілу, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (циклоалкіл)алкілу, аралкілу, (гетероцикло)алкілу, (гетероарил)алкілу, (аміно)(гідрокси)алкілу, (аралкіламіно)алкілу, алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного циклоалкілу.

У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття демонструють поліпшену розчинність, наприклад, як виміряно за допомогою аналізу розчинності ADME, як розкрито в цьому документі.

55 У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття демонструють поліпшену метаболічну стабільність, наприклад, як виміряно за допомогою аналізів метаболічної стабільності мікросом печінки і гепатоцитів, як описано в цьому документі.

В інших варіантах здійснення сполуки розкриття демонструють поліпшену тривалість дії й пероральний вплив in vivo.

60 У деяких варіантах здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, в якій R⁵ вибраний з гідрогену, галогену і необов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкілу.

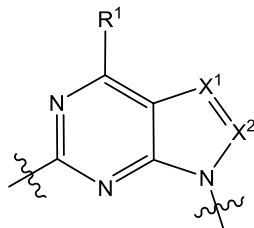
У деяких варіантах здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де щонайменше один із X^{11} і X^{12} являє собою N. У деяких варіантах здійснення X^{11} являє собою N. У деяких варіантах здійснення X^{12} являє собою N.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де щонайменше один із X^{11} і X^{12} являє собою CH. У деяких варіантах здійснення X^{11} являє собою CH. У деяких варіантах здійснення X^{12} являє собою CH.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де кожен із X^{11} і X^{12} являє собою N.

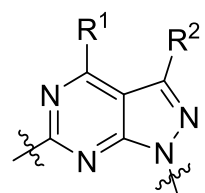
В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку Формули I, де кожен із X^{11} і X^{12} являє собою CH.

У деяких варіантах здійснення один із X^{11} і X^{12} являє собою N, а інший з X^{11} і X^{12} являє собою CH. В одному варіанті здійснення X^{11} являє собою N, а X^{12} являє собою CH. В іншому варіанті здійснення X^{11} являє собою CH і X^{12} являє собою N

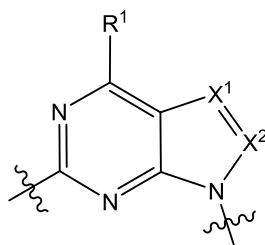


У деяких варіантах здійснення

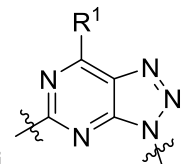
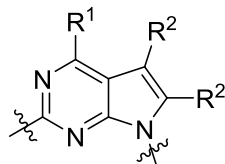
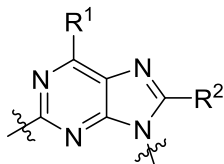
являє собою



15 У деяких варіантах здійснення



вибраний з:



У деяких варіантах здійснення необов'язкові замісники на R^3 незалежно вибрані з гідрогену, галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкіларалкілокси, алкілтіо, карбоксамідо, сульфонамідо, сульфонамідо. алкілкарбонілу, арилкарбонілу алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксиалкілу, (аміно)алкілу, гідроксиалкіламіно, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (ціано)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (гетероцикло)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (C_{1-4} галогеналкокси)алкілу і (гетероарил)алкілу; або

два з необов'язкових замісників у R^3 взяті разом із атомами карбону або нітрогену, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеної циклоалкільної, необов'язково заміщеної гетероцикло, необов'язково заміщеної арильної або необов'язково заміщеної гетероарильної групи.

У деяких варіантах здійснення R^3 являє собою необов'язково заміщений феніл, де феніл необов'язково заміщений в положенні 2, необов'язково заміщений в положенні 6, необов'язково дизаміщений в положеннях 2 і 6 або необов'язково дизаміщений у положеннях 2 і 3.

У деяких варіантах здійснення R^3 являє собою необов'язково заміщений пірид-3-іл або необов'язково заміщений пірид-4-іл, де пірид-3-іл необов'язково заміщений у положенні 2, необов'язково заміщений в положенні 4 або необов'язково дизаміщений у 2-му і 4-му положеннях; і де пірид-4-іл необов'язково заміщений в положенні 3, необов'язково заміщений в положенні 5 або необов'язково дизаміщений в положеннях 3 і 5.

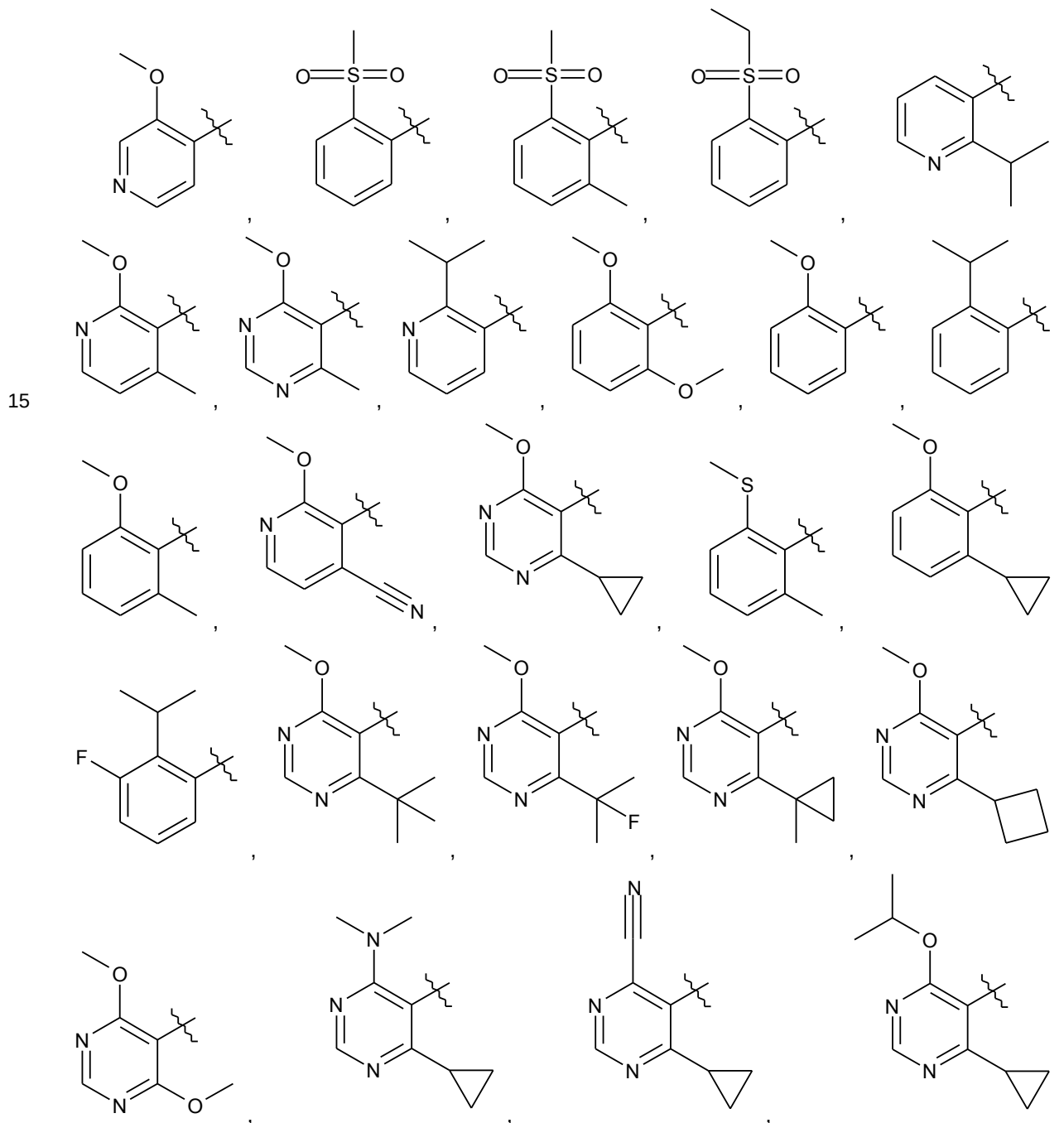
У деяких варіантах здійснення R^3 являє собою необов'язково заміщений піримідин-5-іл, де піримідин-5-іл необов'язково заміщений в положенні 4, необов'язково заміщений в положенні 6,

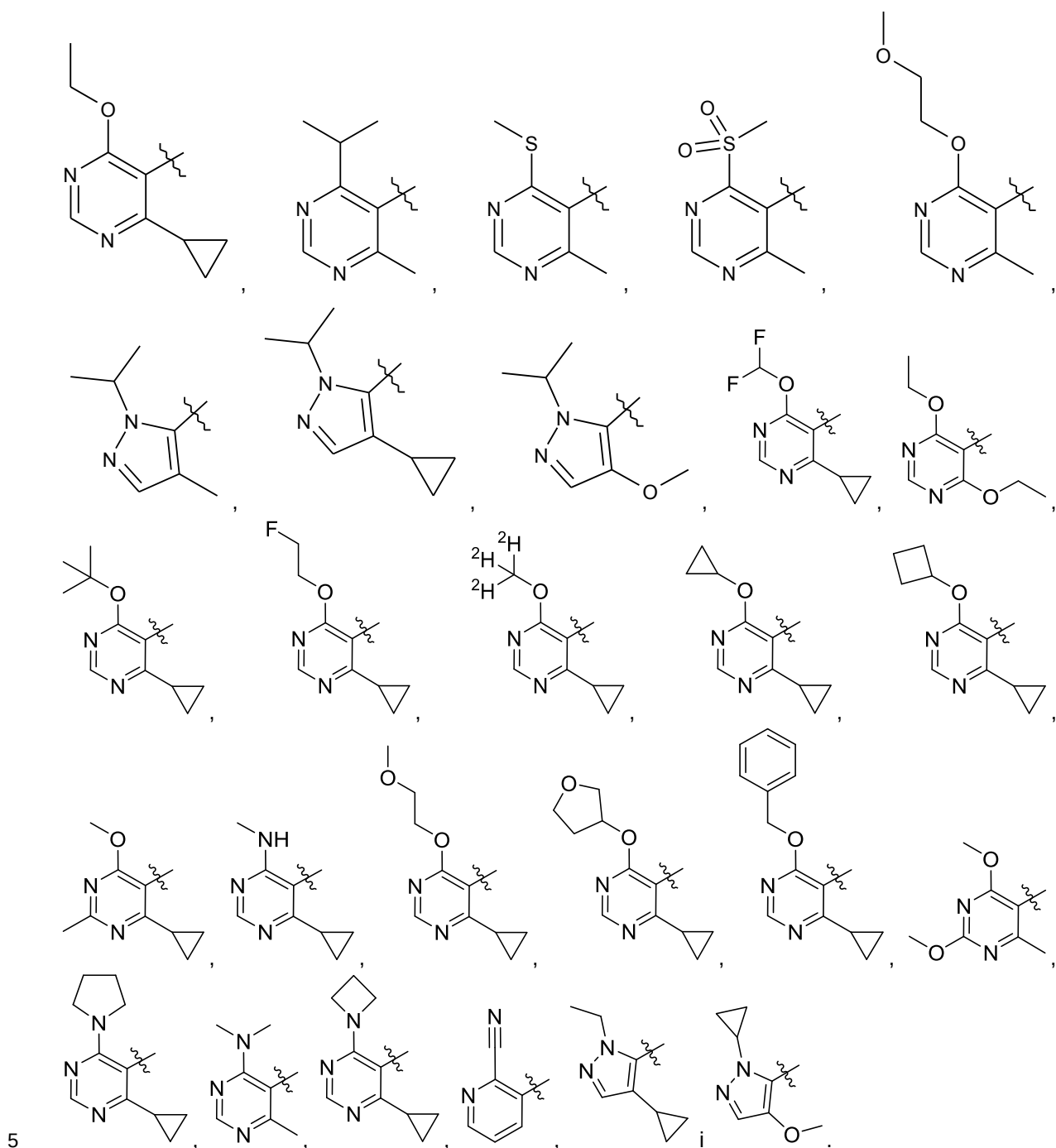
необов'язково дизаміщений в положеннях 4 і 6 або необов'язково тризаміщений у 2-, 4- і 6-положеннях.

У деяких варіантах здійснення R^3 являє собою необов'язково заміщений піразол-5-іл, де піразол-5-іл необов'язково заміщений в положенні 1, необов'язково заміщений в положенні 4 або необов'язково дизаміщений у положеннях 1 і 4.

У деяких варіантах здійснення R^3 заміщений, і замісники незалежно вибрані з метокси, дейтерометокси, етокси, ізопропокси, трет-бутокси, диформетокси, 2-фторетокси, 2-метоксиетокси, циклопропокси, циклобутокси, (тетрагідрофуран-3-іл)окси, бензилокси, метилу, етилу, ізопропілу, 2-фторізопропілу, трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, метилциклопропілу, піролідин-1-ілу, азетидин-1-ілу, метиламіно, диметиламіно, ціано, галогену, метилтію, метилсульфонілу і етилсульфонілу.

У деяких варіантах здійснення R^3 вибраний з групи, яка складається з:





У деяких варіантах здійснення необов'язкові замісники R^5 незалежно вибрані з гідрогену, галогену, нітро, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, алкокси, гідрокси, карбокси, карбоксиалкілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіламіно, гетероциклоалкіламіно, аралкіламіно, гетероаралкіламіно, алкілтіо, галогеналкілу, галогеналкокси, гідроксиалкілу, гідроксиалкіламіно, алкоксиалкілу, (алкоксиалкіл)аміно, (аміно)алкілу, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (ціано)алкілу, (циклоалкіл)алкілу, аралкілу, аралкілокси, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, (гетероцикло)алкілу, (гетероарил)алкілу, (аміно)(гідрокси)алкілу, (аралкіламіно)алкілу, (C_{1-4} галогеналкокси)алкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, карбоксамідо, сульфонілу, сульфонамідо, сульфамідо, алкілсульфонілу, алкілсульфонамідо, алкілсульфамідо, арилсульфонілу, арилокси, гетероарилокси, $-C(=O)R^{23}$, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)NR^{31a}$ R^{31b} , $-NR^{31a}C(=O)R^{25}$, $-NR^{31a}C(=O)OR^{26}$, $-NR^{31a}C(=O)NR^{31a}R^{31b}$, $-NR^{31a}SO_2R^{27}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-OC(=O)OR^{29}$,

$-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{31a}\text{R}^{31b}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{30}$ і $-\text{NR}^{32a}\text{R}^{32b}$; або

два з неонов'язкових замісників R^5 взяті разом із атомами карбону або нітрогену, до яких вони приєднані, з утворенням циклоалкільної, гетероцикло-, арильної або гетероарильної групи; а також

- 5 кожен із R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{32a} і R^{32b} вибраний з групи, яка складається з гідрогену, неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного алкенілу, неонов'язково заміщеного алкінілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіламіно, гідроксиалкілу, (аміно)алкілу, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (циклоалкіл)алкілу, аралкілу, (гетероцикло)алкілу, (гетероарил)алкілу, (аміно)(гідрокси)алкілу, (аралкіламіно)алкілу, алкоксиалкілу, неонов'язково заміщеного гетероцикло, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного арилу і неонов'язково заміщеного циклоалкілу.

- У деяких варіантах здійснення R^5 вибраний із неонов'язково заміщеного ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкілу, неонов'язково заміщеного ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкенілу, неонов'язково заміщеного ($\text{C}_2\text{-C}_6$) алкінілу, неонов'язково заміщеного ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкокси, ($\text{C}_1\text{-C}_6$) галогеналкілу, ($\text{C}_1\text{-C}_6$) галогеналкокси, ($\text{C}_1\text{-C}_6$) гідроксиалкілу, ціано, галогену, сульфонамідо, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{NR}^{32a}\text{R}^{32b}$, $-\text{NR}^{31a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{31a}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31a}\text{R}^{31b}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31a}\text{R}^{31b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{27}$ і $-\text{NR}^{31a}\text{SO}_2\text{R}^{27}$, неонов'язково заміщеного $-\text{O}(\text{-C}_6\text{-C}_{14})$ арилу, неонов'язково заміщеного $-\text{O}(\text{-C}_6\text{-C}_{14})$ ар-($\text{C}_1\text{-C}_2$) алкілу, неонов'язково заміщеного $-\text{O}$ -гетероарилу, неонов'язково заміщеного $-\text{O}$ -гетероар-($\text{C}_1\text{-C}_2$) алкілу, неонов'язково заміщеного $-\text{O}(\text{-C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкілу, неонов'язково заміщеного $-\text{O}((\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкіл)-($\text{C}_1\text{-C}_2$) алкілу, неонов'язково заміщеного $-\text{O}$ -гетероцикло, неонов'язково заміщеного $-\text{O}$ -гетероцикло-($\text{C}_1\text{-C}_2$) алкілу.

- У деяких варіантах здійснення R^5 вибраний з неонов'язково заміщеного ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$) арилу, неонов'язково заміщеного ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$) ар-($\text{C}_1\text{-C}_2$) алкілу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного гетероар-($\text{C}_1\text{-C}_2$) алкілу, неонов'язково заміщеного ($\text{C}_3\text{-C}_8$) циклоалкілу, неонов'язково заміщеного $((\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкіл)-($\text{C}_1\text{-C}_2$) алкілу, неонов'язково заміщеного гетероцикло, неонов'язково заміщеного гетероцикло-($\text{C}_1\text{-C}_2$) алкілу.

- У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою неонов'язково заміщений піроліл, неонов'язково заміщений імідазоліл, неонов'язково заміщений піразоліл, неонов'язково заміщений триазоліл або неонов'язково заміщений тетразоліл.

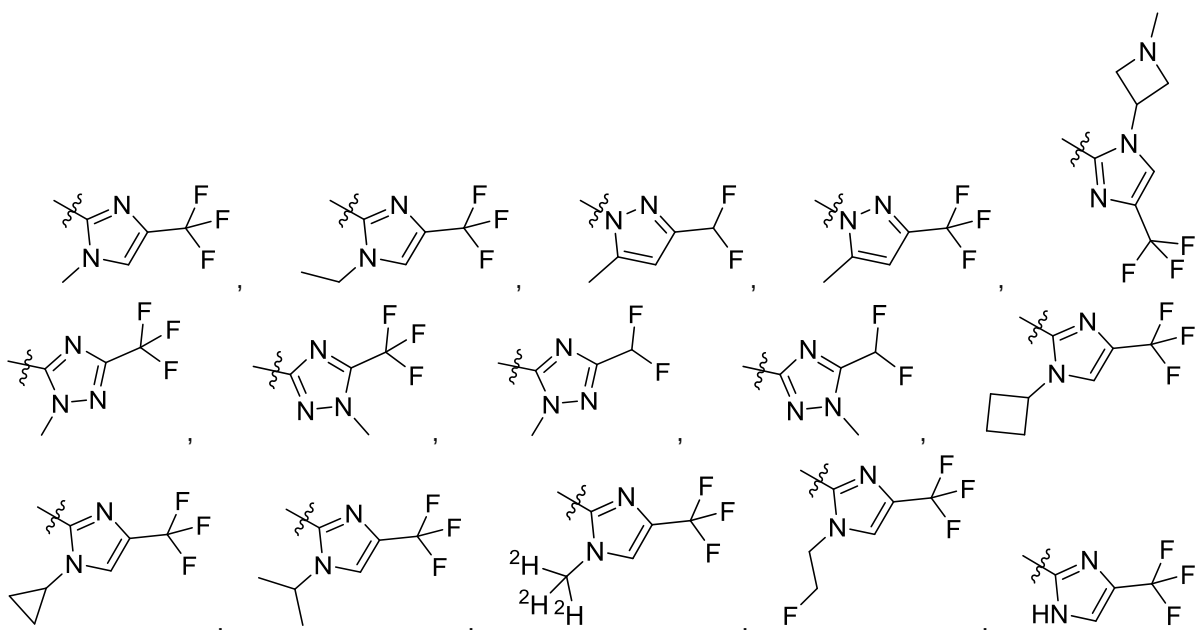
У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою неонов'язково заміщений імідазоліл.

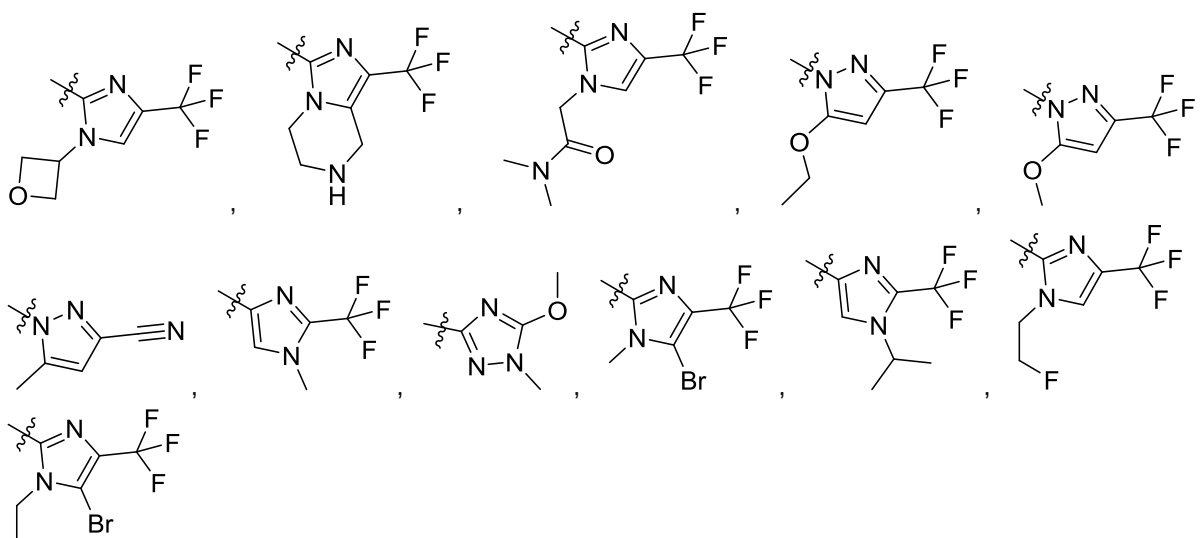
У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою неонов'язково заміщений піразоліл.

У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою неонов'язково заміщений триазоліл.

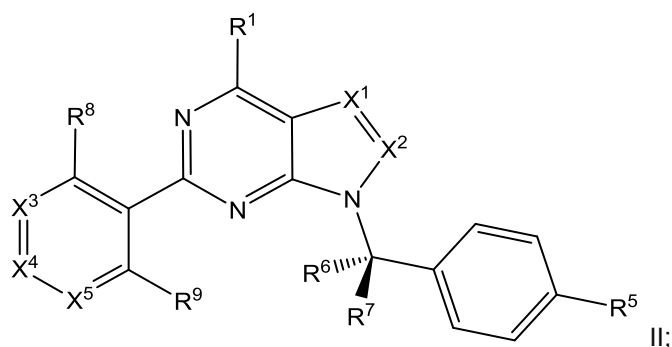
- У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою неонов'язково заміщений гетероарил, як-от імідазоліл, піразоліл або триазоліл, де замісники незалежно вибрані з галогену, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, циклобутилу, метокси, етокси, триазолілу, ціано, неонов'язково заміщеного алкілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, дифторметилу, трифторметилу, метилсульфонілу, оксетан-3-ілу і метилазетидинілу.

У деяких варіантах здійснення R^5 вибраний з групи, яка складається з:





5 У деяких варіантах здійснення сполука має формулу II:

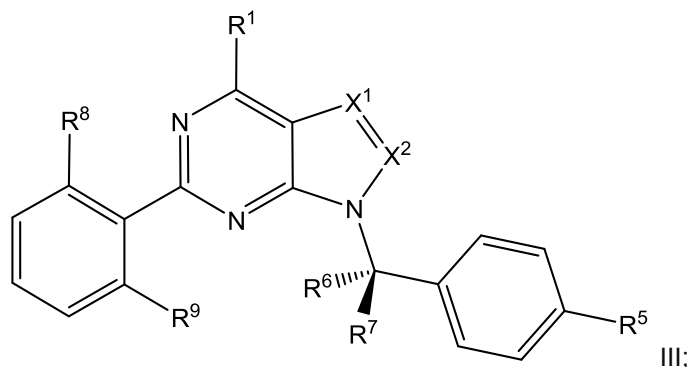


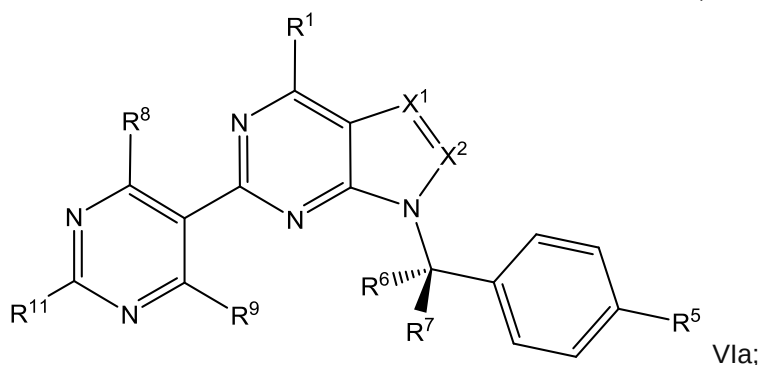
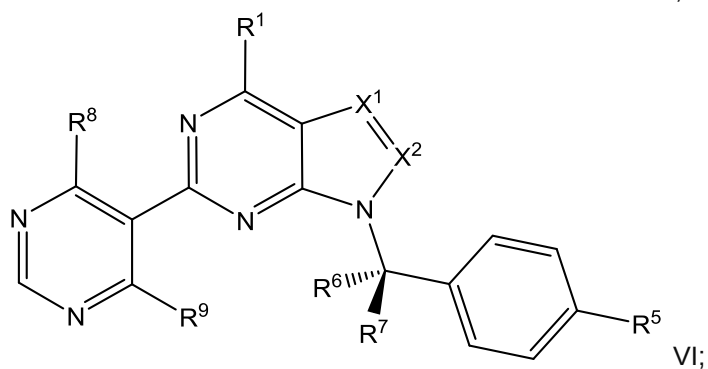
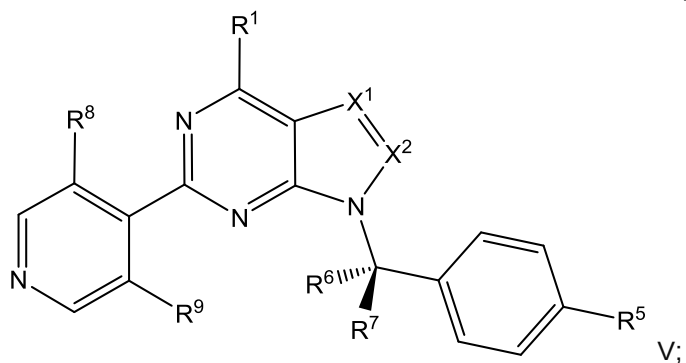
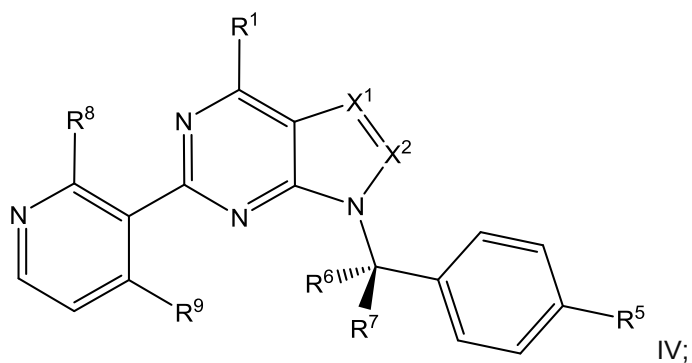
де X^3 вибраний з N і CR^{10} ; X^4 вибраний з N і CR^{11} ; X^5 вибраний з N і CR^{12} ; і

10 кожен із R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} незалежно вибраний з групи, яка складається з гідрогену, галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкіларалкілокси, алкілтіо, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково

15 заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксиалкілу, (аміно)алкілу, гідроксиалкіламіно, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (ціано)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (гетероцикло)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (C_{1-4} галогеналкокси)алкілу або (гетероарил)алкілу.

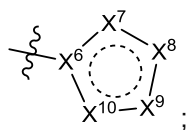
20 У деяких варіантах здійснення Сполуки розкриття мають формулу III, формулу IV, формулу V, формулу VI або формулу VIa:





5

де кожен із X^1 , X^2 , R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^{11} має значення, зазначені вище для формули II.
У деяких варіантах здійснення R^5 являє собою:



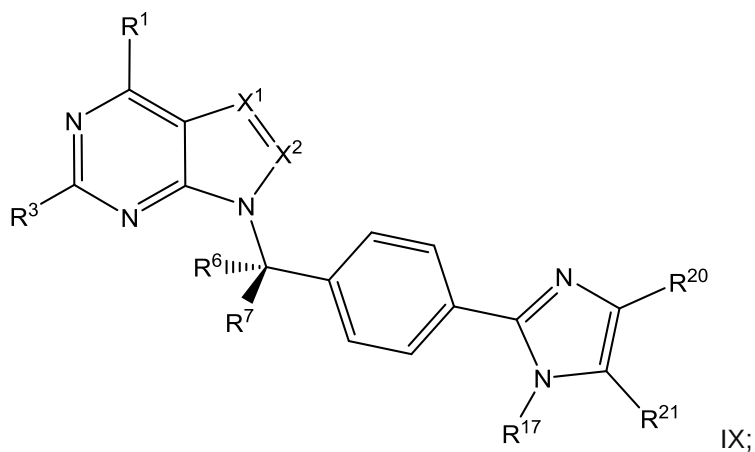
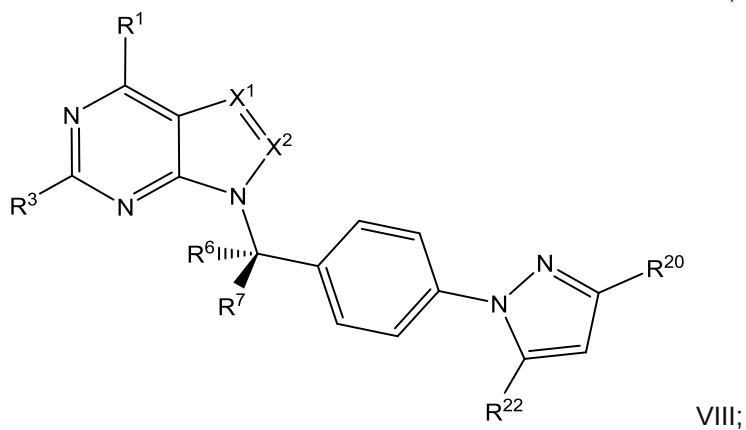
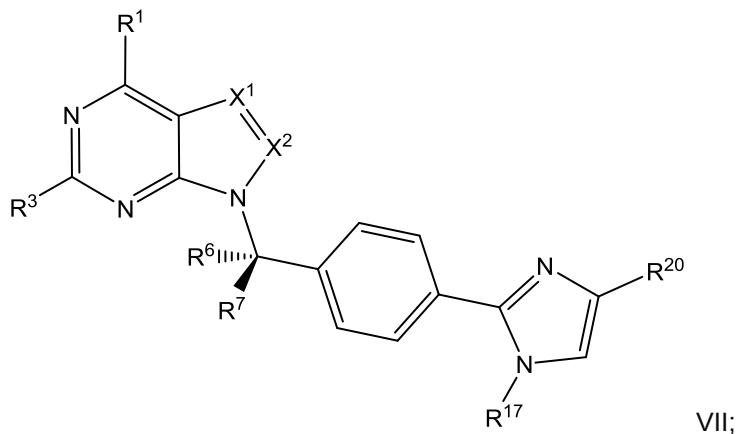
10

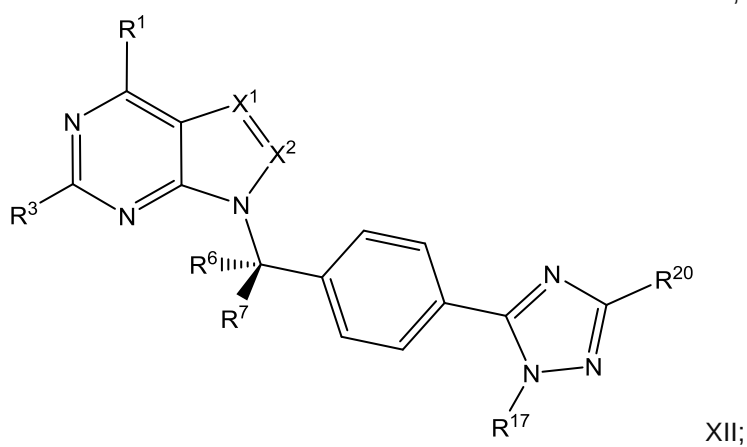
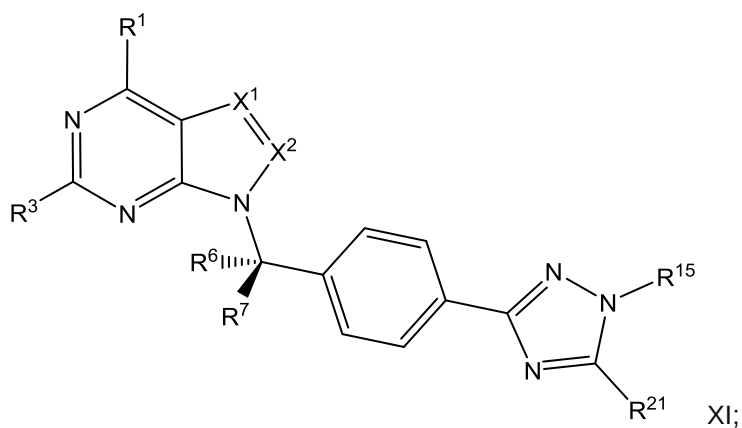
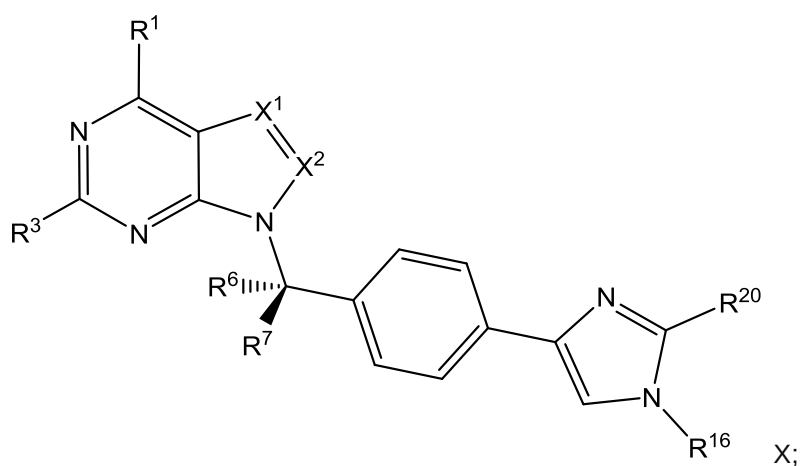
де X^6 вибраний з NR^{13} і CR^{18} ; X^7 вибраний з NR^{14} і CR^{19} ; X^8 вибраний з NR^{15} і CR^{20} ; X^9 вибраний з NR^{16} і CR^{21} ; X^{10} вибраний з NR^{17} і CR^{22} ; і
кожен із R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} і R^{17} відсутній або незалежно вибраний з гідрогену, галогену, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, метокси, триазолілу, ціано, необов'язково заміщеного

алкілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, дифторметилу, трифторметилу, метилсульфонілу і метилазетидинілу.

кожен із R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} і R^{22} незалежно вибраний з гідрогену, галогену, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, метокси, триазолілу, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, дифторметилу, трифторметилу, метилсульфонілу і метилазетидинілу.

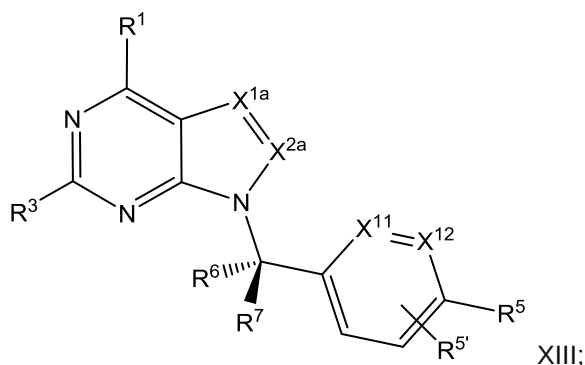
У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття мають формулу VII, формулу VIII, формулу IX, формулу X, формулу XI або формулу XII.





5 де кожен із X^1 , X^2 , R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{20} , R^{21} і R^{22} мають значення, вказані вище для формули II.

В іншому аспекті це розкриття стосується сполук розкриття або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які мають формулу XIII:



де:

кожен із X^{1a} і X^{2a} незалежно вибраний з N і CR^{2a} ;

5 R^{2a} незалежно вибраний з гідрогену, галогену, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, алкокси, алкоксиалкілу, алкілсульфонілу, алкілтію, арилу, гетероарилу і гетероциклу; і

кожен із решти замісників визначений, як розкрито в цьому документі.

10 У деяких варіантах здійснення сполука розкриття являє собою одну з конкретних сполук, перерахованих у детальному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

У деяких варіантах здійснення сполука розкриття інгібує білок USP1.

У деяких варіантах здійснення сполука розкриття інгібує білок USP1 зі значенням IC_{50} менше близько 1 мкМ в аналізі деубіквітинування Ub-Rho.

15 У деяких варіантах здійснення винаходу аналіз деубіквітинування Ub-Rho являє собою аналіз, описаний в Прикладі 26.

В одному аспекті це розкриття стосується способу лікування раку у пацієнта, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з цим описом або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

20 В одному аспекті це розкриття стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку за розкриттям, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення це розкриття стосується фармацевтичної композиції для лікування раку.

25 У деяких варіантах здійснення це розкриття стосується сполуки розкриття для використання при лікуванні раку.

У деяких варіантах здійснення це розкриття стосується застосування сполуки розкриття для виробництва лікарського засобу для лікування раку.

30 В одному аспекті це розкриття стосується набору, який містить сполуку за розкриттям, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за розкриттям, і інструкцій з введення сполуки або фармацевтично прийнятної солі або її сольвату, або фармацевтичної композиції для пацієнта, який страждає на рак.

В одному аспекті це розкриття стосується способу лікування раку у пацієнта, який включає введення пацієнту сполуки за розкриттям, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або фармацевтичної композиції, що містить сполуку за розкриттям.

35 У деяких варіантах здійснення рак вибраний з групи, що складається з гематологічного раку, лімфатичного раку і раку, позбавленого шляху репарації пошкоджень ДНК.

У деяких варіантах здійснення рак включає ракові клітини з мутацією в гені, який кодує p53.

40 У деяких варіантах здійснення мутація в гені, який кодує p53, являє собою мутацію зародкової лінії. У деяких варіантах здійснення мутація в гені, який кодує p53, є соматичною мутацією. У деяких варіантах здійснення рак включає ракові клітини з мутацією втрати функції в гені, який кодує p53.

У деяких варіантах здійснення рак вибраний з групи, що складається з раку легень, недрібноклітинного раку легень (NSCLC), раку товстої кишки, раку сечового міхура, остеосаркоми, раку яєчників і раку молочної залози.

45 У деяких варіантах здійснення рак являє собою недрібноклітинний рак легені (NSCLC).

У деяких варіанті здійснення рак являє собою рак товстої кишки.

У деяких варіанті здійснення рак являє собою рак сечового міхура.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак яєчників або рак молочної залози.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак яєчників.

У деяких варіанті здійснення рак являє собою рак молочної залози.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою потрійний негативний рак молочної залози.

У деяких варіантах здійснення рак включає ракові клітини з підвищеним рівнем RAD18.

5 У деяких варіантах здійснення підвищені рівні RAD18 являють собою підвищені рівні білка RAD18.

У деяких варіантах здійснення підвищені рівні RAD18 являють собою підвищені рівні МРНК RAD18.

У деяких варіантах здійснення підвищені рівні RAD18 були виявлені до введення.

10 В іншому аспекті це розкриття стосується способу, який додатково включає визначення рівнів RAD18 в зразку раку, отриманому від суб'єкта.

У деяких варіантах здійснення рак вибраний з групи, яка складається з раку кістки, включаючи остеосаркому і хондросаркому; раку мозку, включаючи гліому, гліобластому, астроцитому, медулобластому і менінгіому; раку м'яких тканин, включаючи рабдоїд і саркому; раку нирки; раку сечового міхура; раку шкіри, включаючи меланому; і раку легень, включаючи

15 недрібноклітинний рак легень; раку товстої кишки, раку матки; раку нервової системи; раку голови і шиї; панкреатичного раку; і раку шийки матки.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак, позбавлений шляху репарації пошкоджень ДНК.

У деяких варіантах здійснення рак включає ракові клітини з мутацією в гені, який кодує p53.

20 У деяких варіантах здійснення мутація в гені, який кодує p53, являє собою мутацію зародкової лінії. У деяких варіантах здійснення мутація в гені, який кодує p53, є соматичною мутацією. У деяких варіантах здійснення рак включає ракові клітини з мутацією втрати функції в гені, який кодує p53.

25 У деяких варіантах здійснення рак являє собою мутантний рак BRCA1. У деяких варіантах здійснення мутація BRCA1 являє собою мутацію зародкової лінії. У деяких варіантах здійснення мутація BRCA1 є соматичною мутацією. У деяких варіантах здійснення мутація BRCA1 призводить до дефіциту BRCA1.

30 У деяких варіантах здійснення рак являє собою мутантний рак BRCA2. У деяких варіантах здійснення мутація BRCA2 являє собою мутацію зародкової лінії. У деяких варіантах здійснення мутація BRCA2 є соматичною мутацією. У деяких варіантах здійснення мутація BRCA2 призводить до дефіциту BRCA2.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою мутантний рак BRCA1 і мутантний рак BRCA2.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак з дефіцитом BRCA1.

35 У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак з дефіцитом BRCA2.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак з дефіцитом BRCA1 і рак з дефіцитом BRCA2.

40 У деяких варіантах здійснення рак являє собою рефрактерний або резистентний рак до інгібітора полі (АДФ-рибози) полімерази ("PARP"). У деяких варіантах здійснення рак являє собою резистентний до інгібітора PARP або рефрактерний рак BRCA1, BRCA2 або BRCA1 і мутантний BRCA2. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак, резистентний до інгібіторів PARP або рефрактерний BRCA1, BRCA2 або BRCA1 і BRCA2-дефіцитний рак.

45 У деяких варіантах здійснення рак має мутацію в гені, який кодує протеїн із мутацією атаксії та телеангіектазії (ATM). У деяких варіантах здійснення мутація ATM являє собою мутацію зародкової лінії. У деяких варіантах здійснення мутація ATM є соматичною мутацією. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак з дефіцитом ATM.

У деяких варіантах здійснення рак має мутацію в гені, який кодує щонайменше два з p53, BRCA1, BRCA2 і ATM.

50 В іншому аспекті це розкриття стосується способу лікування розладу, опосередкованого білком USP1, який включає введення пацієнту, який цього потребує, сполуки розкриття, або її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, або фармацевтичної композиції, що містить сполуку розкриття, в ефективній кількості для лікування розладу, опосередкованого білком USP1.

55 У деяких варіантах здійснення білок USP1 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу інгібування білка USP1, який включає контактування білка USP1 зі сполукою за розкриттям, або її фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом, або з фармацевтичною композицією, яка містить сполуку за розкриттям.

У деяких варіантах здійснення контактування відбувається in vitro.

60 У деяких варіантах здійснення контактування відбувається in vivo.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу лікування раку у пацієнта, який включає введення суб'єкту інгібітора USP1, де рак включає ракові клітини з мутацією в гені, який кодує p53.

У деяких варіантах здійснення мутація в гені, який кодує p53, була виявлена до введення.

5 У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає виявлення мутації в гені, який кодує p53, в зразку раку, отриманому від пацієнта.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу вибору пацієнта з раком для лікування інгібітором USP1, який включає визначення того, чи містить рак ракові клітини з мутацією в гені, який кодує p53, причому якщо рак включає ракові клітини з мутації в гені, який кодує p53, пацієнта відбирають для лікування інгібітором USP1.

10 В іншому аспекті це розкриття стосується інгібітора USP1 для використання при лікуванні раку у пацієнта, при цьому рак включає ракові клітини з мутацією в гені, який кодує p53.

У деяких варіантах здійснення винаходу встановлено, що пацієнт реагує на лікування інгібітором USP1 шляхом виявлення ракових клітин із мутацією в гені, який кодує p53, в зразку раку, отриманому від пацієнта, при цьому ракові клітини з мутацією в гені, який кодує p53, в зразку раку ідентифікують пацієнта як чутливого до лікування інгібітором USP1.

15 В іншому аспекті це розкриття стосується інгібітора USP1 для використання при лікуванні раку у суб'єкта, який, як було встановлено, реагує на лікування інгібітором USP1 раковими клітинами з мутацією в гені, який кодує p53, в зразку раку, отриманому у суб'єкта, у якого ракові клітини з мутацією в гені, який кодує p53 в зразку раку, ідентифікують пацієнта, який реагує на лікування інгібітором USP1.

20 У деяких варіантах здійснення інгібітор USP1 не вводять суб'єкту в випадку, якщо мутація в гені, який кодує p53, не виявляється в зразку раку, отриманому від суб'єкта.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу *in vitro* ідентифікації суб'єкта з раком, чутливого до лікування інгібітором USP1, який включає виявлення мутації в гені, що кодує p53, в зразку раку, отриманому від суб'єкта, при цьому мутація в гені, що кодує p53, в зразку раку, свідчить про те, що пацієнт реагує на лікування інгібітором USP1.

25 В іншому аспекті це розкриття стосується застосування *in vitro* щонайменше одного агента, здатного специфічно виявляти мутацію в гені, що кодує p53, для ідентифікації суб'єкта з раком, чутливого до лікування інгібітором USP1.

30 У деяких варіантах здійснення мутація в гені, що кодує p53, являє собою мутацію втрати функції.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу лікування раку у пацієнта, який включає введення суб'єкту інгібітора USP1, де рак включає ракові клітини з мутацією в гені, який кодує BRCA1.

35 У деяких варіантах здійснення мутація в гені, який кодує BRCA1, була виявлена до введення.

У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає виявлення мутації в гені, який кодує BRCA1, в зразку (наприклад, зразку раку або зразку крові), отриманому від пацієнта.

40 В іншому аспекті це розкриття стосується способу вибору пацієнта з раком для лікування інгібітором USP1, який включає визначення того, чи містить рак ракові клітини з мутацією в гені, що кодує BRCA1, причому, якщо рак включає ракові клітини з мутації в гені, що кодує BRCA1, пацієнта відбирають для лікування інгібітором USP1.

В іншому аспекті це розкриття стосується інгібітора USP1 для використання при лікуванні раку у пацієнта, де рак включає ракові клітини з мутацією в гені, що кодує BRCA1.

45 У деяких варіантах здійснення ідентифіковано, що пацієнт реагує на лікування інгібітором USP1 шляхом виявлення мутації в гені, що кодує BRCA1, в зразку (наприклад, зразку раку або зразку крові), отриманому від пацієнта, при цьому мутація в гені, що кодує BRCA1 в зразку, ідентифікує пацієнта, чутливого до лікування інгібітором USP1.

50 В іншому аспекті це розкриття стосується інгібітора USP1 для використання при лікуванні раку у суб'єкта, у якого виявлена чутливість до лікування інгібітором USP1 раковими клітинами з мутацією в гені, що кодує BRCA1 в зразку (наприклад, зразок раку або зразок крові), отриманому від суб'єкта, при цьому ракові клітини з мутацією в гені, що кодує BRCA1, в зразку, ідентифікують пацієнта, який реагує на лікування інгібітором USP1.

55 У деяких варіантах здійснення інгібітор USP1 не вводять суб'єкту в разі, якщо мутація в гені, що кодує BRCA1, не виявляється в зразку (наприклад, зразку раку або зразку крові), отриманому від суб'єкта.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу *in vitro* ідентифікації суб'єкта з раком, чутливого до лікування інгібітором USP1, який включає виявлення мутації в гені, що кодує BRCA1, в зразку (наприклад, зразку раку або зразку крові), отриманому від суб'єкта, причому

мутація в гені, що кодує BRCA1, в зразку, свідчить про те, що пацієнт реагує на лікування інгібітором USP1.

В іншому аспекті це розкриття стосується застосування *in vitro* щонайменше одного агента, здатного специфічно виявляти мутацію в гені, що кодує BRCA1, для ідентифікації суб'єкта з раком, чутливого до лікування інгібітором USP1.

У деяких варіантах здійснення мутація в гені, що кодує BRCA1, являє собою мутацію втрати функції.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу лікування раку у пацієнта, який включає введення суб'єкту інгібітора USP1, при цьому рак включає ракові клітини з мутацією в гені, що кодує BRCA2.

У деяких варіантах здійснення мутація в гені, який кодує BRCA2, була виявлена до введення.

У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає виявлення мутації в гені, який кодує BRCA2, в зразку (наприклад, зразку раку або зразку крові), отриманому від пацієнта.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу вибору пацієнта з раком для лікування інгібітором USP1, який включає визначення того, чи містить рак ракові клітини з мутацією в гені, який кодує BRCA2, причому якщо рак включає ракові клітини з мутації в гені, який кодує BRCA2, пацієнта відбирають для лікування інгібітором USP1.

В іншому аспекті це розкриття стосується інгібітора USP1 для використання при лікуванні раку у пацієнта, при цьому рак включає ракові клітини з мутацією в гені, який кодує BRCA2.

У деяких варіантах здійснення встановлено, що пацієнт реагує на лікування інгібітором USP1 шляхом виявлення мутації в гені, що кодує BRCA2, в зразку (наприклад, зразку раку або зразку крові), отриманому від пацієнта, при цьому мутація в гені, що кодує BRCA2, в зразку, ідентифікує пацієнта, чутливого до лікування інгібітором USP1.

В іншому аспекті це розкриття стосується інгібітора USP1 для використання при лікуванні раку у суб'єкта, у якого виявлено чутливість до лікування інгібітором USP1 раковими клітинами з мутацією в гені, що кодує BRCA2, в зразку (наприклад, зразок раку або зразок крові), отриманому від суб'єкта, при цьому ракові клітини з мутацією в гені, що кодує BRCA2, в зразку ідентифікують пацієнта, який реагує на лікування інгібітором USP1.

У деяких варіантах здійснення інгібітор USP1 не вводять суб'єкту в разі, якщо мутація в гені, що кодує BRCA2, не виявляється в зразку (наприклад, зразку раку або зразку крові), отриманому від суб'єкта.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу *in vitro* ідентифікації суб'єкта з раком, чутливого до лікування інгібітором USP1, який включає виявлення мутації в гені, що кодує BRCA2, в зразку (наприклад, зразку раку або зразку крові), отриманому від суб'єкта, причому мутація в гені, що кодує BRCA2, в зразку, свідчить про те, що пацієнт реагує на лікування інгібітором USP1.

В іншому аспекті це розкриття стосується застосування *in vitro* щонайменше одного агента, здатного специфічно виявляти мутацію в гені, що кодує BRCA2, для ідентифікації суб'єкта з раком, чутливого до лікування інгібітором USP1.

У деяких варіантах здійснення мутація в гені, що кодує BRCA2, являє собою мутацію втрати функції.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу лікування раку у пацієнта, який включає введення суб'єкту інгібітора USP1, де рак включає ракові клітини з мутацією в гені, що кодує ATM.

У деяких варіантах здійснення мутація в гені, що кодує ATM, була виявлена до введення.

У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає виявлення мутації в гені, що кодує ATM, в зразку, отриманому від пацієнта.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу вибору пацієнта з раком для лікування інгібітором USP1, що включає визначення того, чи містить рак ракові клітини з мутацією в гені, що кодує ATM, причому якщо рак включає ракові клітини з мутації в гені, що кодує ATM, пацієнта відбирають для лікування інгібітором USP1.

В іншому аспекті це розкриття стосується інгібітора USP1 для використання при лікуванні раку у пацієнта, де рак включає ракові клітини з мутацією в гені, що кодує ATM.

У деяких варіантах здійснення встановлено, що пацієнт реагує на лікування інгібітором USP1 шляхом виявлення ракових клітин із мутацією в гені, що кодує ATM, в зразку раку, отриманому від пацієнта, при цьому ракові клітини з мутацією в гені, що кодує ATM, в зразку раку ідентифікують пацієнта як чутливого до лікування інгібітором USP1.

В іншому аспекті це розкриття стосується інгібітора USP1 для використання при лікуванні раку у суб'єкта, який, як було встановлено, реагує на лікування інгібітором USP1 раковими

клітинами з мутацією в гені, що кодує ATM, в зразку раку, отриманому від суб'єкта, у якого ракові клітини з мутацією в гені, що кодує ATM, в зразку раку ідентифікують пацієнта, як чутливого до лікування інгібітором USP1.

У деяких варіантах здійснення інгібітор USP1 не вводять суб'єкту в випадку, якщо мутація в гені, що кодує ATM, не виявляється в зразку раку, отриманому від суб'єкта.

В іншому аспекті це розкриття стосується способу *in vitro* ідентифікації суб'єкта з раком, чутливого до лікування інгібітором USP1, який включає виявлення мутації в гені, що кодує ATM, в зразку раку, отриманому від суб'єкта, при цьому мутація в гені, що кодує ATM, в зразку раку свідчить про те, що пацієнт реагує на лікування інгібітором USP1.

В іншому аспекті це розкриття стосується застосування *in vitro* щонайменше одного агента, здатного специфічно виявляти мутацію в гені, що кодує ATM, для ідентифікації суб'єкта, хворого на рак, який відповідає на лікування інгібітором USP1.

У деяких варіантах здійснення мутація в гені, що кодує ATM, являє собою мутацію втрати функції.

У деяких варіантах здійснення інгібітор USP1 являє собою сполуку розкриття.

В одному аспекті (A1) це розкриття забезпечує спосіб лікування раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту інгібітора USP1, при цьому рак включає ракові клітини з підвищеними рівнями RAD18.

В одному аспекті (A2) це розкриття забезпечує спосіб лікування потрібного негативного раку молочної залози у суб'єкта, який включає введення суб'єкту інгібітора USP1. В одному з аспектів A1 (A3) рак включає ракові клітини з підвищеним рівнем RAD18.

В одному аспекті (A4) A1 або A3 підвищені рівні RAD18 були виявлені до введення. В одному з аспектів (A5) A4 спосіб додатково включає визначення рівнів RAD18 в зразку раку, отриманому від суб'єкта.

В одному аспекті (A5) це розкриття забезпечує спосіб вибору суб'єкта з раком для лікування інгібітором USP1, який включає визначення того, чи містить рак клітини з підвищеними рівнями RAD18, причому, якщо рак включає клітини з підвищеними рівнями RAD18, суб'єкт обраний для лікування інгібітором USP1.

В одному аспекті (A6) це розкриття забезпечує інгібітор USP1 для застосування при лікуванні раку у суб'єкта, при цьому рак включає ракові клітини з підвищеними рівнями RAD18.

В одному аспекті (A7) це розкриття забезпечує інгібітор USP1 для використання при лікуванні потрібного негативного раку молочної залози у суб'єкта.

В одному з аспектів (A9) A7 або A8 суб'єкт ідентифікується як такий, що відповідає на лікування інгібітором USP1 шляхом виявлення рівнів RAD18 в зразку раку, отриманому від суб'єкта, при цьому підвищені рівні RAD18 в зразку раку ідентифікують пацієнта як чутливого до лікування інгібітором USP1.

В одному аспекті (A10) це розкриття забезпечує інгібітор USP1 для використання при лікуванні раку у суб'єкта, який, як було встановлено, реагує на лікування інгібітором USP1, шляхом виявлення підвищених рівнів RAD18 в зразку раку, отриманому від суб'єкта, при цьому підвищені рівні RAD18 в зразку раку вказують на те, що пацієнт реагує на лікування інгібітором USP1.

В одному аспекті (A11) це розкриття забезпечує інгібітор USP1 для використання будь-якого з A7-A10, де інгібітор USP1 не вводиться суб'єкту в випадку, якщо в зразку раку, отриманому від суб'єкта, виявлені не підвищені рівні RAD18.

В одному аспекті (A12) це розкриття забезпечує спосіб *in vitro* ідентифікації суб'єкта з раком, чутливого до лікування інгібітором USP1, який включає визначення рівнів RAD18 в зразку раку, отриманому від суб'єкта, при цьому підвищені рівні RAD18 в зразку раку вказують на те, що пацієнт реагує на лікування інгібітором USP1.

В одному аспекті (A13) це розкриття забезпечує використання *in vitro* щонайменше одного агента, здатного специфічно детектувати RAD18, для ідентифікації суб'єкта з раком, чутливого до лікування інгібітором USP1.

В одному аспекті (A14) це розкриття забезпечує набір або набір частин, що включає: (a) фармацевтичну композицію, що містить інгібітор USP1 і один або кілька фармацевтично прийнятних наповнювачів, і (b) діагностичний набір, що містить щонайменше один агент, здатний специфічно виявляти RAD18.

В одному аспекті (A15) A13 або A14 щонайменше один агент, здатний специфічно виявляти RAD18, здатний специфічно гібридизуватися з мРНК RAD18. В одному аспекті (A16) A13 або A14 щонайменше один агент, здатний специфічно виявляти RAD18, здатний специфічно зв'язуватися з білком RAD18.

В одному аспекті (A17) A10, A12 або A13 рак являє собою потрібний негативний рак

молочної залози.

В одному аспекті (A18) A10, A12, A13 або A17 рак включає ракові клітини з підвищеними рівнями RAD18.

В одному аспекті (A19) це розкриття забезпечує спосіб класифікації раку у суб'єкта, який включає виявлення підвищених рівнів RAD18 в зразку раку, отриманому від суб'єкта.

В одному аспекті (A20) будь-якого з A1-A19 рак не є мутантним раком BRCA1. В одному аспекті (A21) будь-якого з A1-A19 рак не є мутантним раком BRCA2. В одному аспекті (A22) будь-якого з A1-A19 рак не є мутантним раком BRCA1 або мутантним раком BRCA2.

В одному аспекті (A23) будь-якого з A1-A19 рак не є раком із дефіцитом гомологічної рекомбінації. В одному аспекті (A24) будь-якого з A1-A19 рак являє собою рак із дефіцитом гомологічної рекомбінації.

В одному аспекті (A25) будь-якого з A1-A23 рак включає ракові клітини з мутацією в гені, що кодує p53, необов'язково, де мутація в гені, що кодує p53, являє собою мутацію з втратою функції.

В одному аспекті (A26) будь-якого з A1, A3-A7, A9-A12 і A18-A25 підвищені рівні RAD18 являють собою підвищені рівні білка RAD18. В одному аспекті (A27) A26 виявлення підвищених рівнів білка RAD18 здійснюється вестерн-блотом. В одному аспекті (A28) A26 виявлення підвищених рівнів білка RAD18 здійснюється за допомогою сортування клітин, що активуються флуоресценцією (FACS). В одному аспекті (A29) A26 виявлення підвищених рівнів білка RAD18 здійснюється за допомогою імуногістохімії.

В одному аспекті (A30) будь-якого з A1, A3-A7, A9-A12 і A18-A25 підвищені рівні RAD18 являють собою підвищені рівні мРНК RAD18. В одному аспекті (A31) A30 виявлення підвищених рівнів мРНК RAD18 здійснюється за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (PCR) зі зворотною транскриптазою (RT), RNA-Seq або мікроматриці.

В одному аспекті (A32) будь-якого з A1, A3-A7, A9-A12 і A18-A31 підвищені рівні RAD18 щонайменше такі ж високі, як і рівні RAD18 в клітинах ES2. В одному аспекті (A33) будь-якого з A1, A3-A7, A9-A12 і A18-A31 підвищені рівні RAD18 вище, ніж рівні RAD18 в клітинах HEP3B217.

В одному аспекті (A34) будь-якого з A1, A4-A7, A9-A16 і A18-A33 рак являє собою рак яєчників. В одному аспекті (A35) будь-якого з A1, A4-A7, A9-A16 і A18-A33 рак являє собою рак молочної залози. В одному аспекті (A36) A35 рак молочної залози являє собою рак молочної залози з потрібним негативним результатом.

В одному аспекті (A37) будь-якого з A1-A19 і A24-A36 рак являє собою мутантний рак BRCA1. В одному аспекті (A38) будь-якого з A1-A19 і A24-A36 рак являє собою мутантний рак BRCA2. В одному аспекті (A39) будь-якого з A1-A19 і A24-A36 рак являє собою мутантний рак BRCA1 і мутантний рак BRCA2.

В одному аспекті (A40) будь-якого з A1-A18 і A20-A39 інгібітор USP1 вибраний з невеликої молекули, міРНК, антисенсового олігонуклеотида, пептида або аптамера. В одному аспекті (A41) будь-якого з A1-A18 і A20-A40 інгібітор USP1 специфічно зв'язує білок USP1. В одному аспекті (A42) A41 білок USP1 містить амінокислотну послідовність
MPGVIPSESNGLSRGSPSKKNRLSLKFFQKKETKRALDFTDSQENEEKASEYRASEIDQVVPAAQSS
PINCEKRENLLPFVGLNNGNTCYLNSILQVLYFCPGFKSGVKHLFNIIISRKKEALKDEANQKDKGNCK
EDSLASYELICSLQSLIISVEQLQASFLNPEKYTDELATQPRRLNLTRELNPMYEGYLQHDAQEVLLQ
CILGNIQETCQLLKKEEVKNVAELPTKVEEIPHPKEEMNGINSIEMDSMRHSEDFKEKLPKGNKGRKS
DTEFGNMKKVKLSKEHQSLLENQRQTRSKRKATSDTLESPPKIIPKYISENESPRPSQKKS RVKINW
LKSATKQPSILSKFCSLGKITTNQGVKGQSKENECDEEDLGKCESDNTTNGCGLESPGNTVTPVNV
NEVKPINKGEEQIGFELVEKLFQGQLVLRTRCLECESLTERREDFQDISVPVQEDEL SKVEESSEISPE
PKTEMKTLRWAI SQFASVERIVGEDKYFCENCHHYTEAERSLLFDKMPEVITIHLKCF AASGLEFDCY
GGGLSKINTPLLTPLKLSLEEWSTKPTNDSYGLFAVVMHSGITISSGHYASVKVTDLNSLELDKGNFV
VDQMCEIGKPEPLNEEEARGVVENYNDEEVSIRVGGNTQPSKVLNKKNVEAIGLLGGQKSKADYELY
NKASNPDKVASTAFAENRNSETSDTTGTHESDRNKESDQTGINISGFENKISYVVQSLKEYEGKWLL
FDDSEVKVTEEKDFLNSLSPSTSPSTPYLLFYKKL (SEQ ID NO:1).

В одному аспекті (A43) будь-якого з A1-A18 і A20-A42 інгібітор USP1 інгібує утворення і/або активність комплексу USP1/UAF1.

В одному аспекті (A44) будь-якого з A1-A18 і A20-A40 інгібітор USP1 специфічно зв'язується з комплексом USP1/UAF1.

В одному аспекті (A45) будь-якого з A1-A18 і A20-A40 інгібітор USP1 специфічно зв'язує мРНК USP1.

В одному аспекті (A46) будь-якого з A1-A18 і A20-A45 інгібітор USP1 збільшує моноубіквітиновану PCNA.

В одному аспекті (A47) будь-якого з A1-A18 і A20-A46 інгібітор USP1 збільшує

моноубіквітинований FANCD2.

В одному аспекті (A48) будь-якого з A1-A18 і A20-A39 інгібітор USP1 являє собою пуринон. В одному аспекті (A49) будь-якого з A1-A18 і A20-A39 інгібітор USP1 являє собою GW7647. В одному аспекті (A50) будь-якого з A1-A18 і A20-A39 інгібітор USP1 являє собою пімозид. В
5 одному аспекті (A51) будь-якого з A1-A18 і A20-A39 інгібітор USP1 являє собою ML323.

В одному аспекті (A52) будь-якого з A1-A18 і A20-A51 суб'єкт є людиною.

Додаткові варіанти здійснення та переваги розкриття будуть викладені частково в нижченаведеному описі та впливатимуть з опису або можуть бути вивчені при практичному використанні розкриття. Варіанти здійснення та переваги розкриття будуть реалізовані й
10 досягнуті за допомогою елементів і комбінацій, конкретно зазначених у поданій формулі винаходу.

Слід розуміти, що як попередній короткий опис, так і подальший детальний опис є тільки ілюстративними та пояснювальними та не обмежують заявлений винахід.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На фіг. 1 представлений профіль відсіву USP1 для близько 500 ліній ракових клітин. Більш низький показник відсіву вказує на велику чутливість до втрати USP1. Лінії клітин раку молочної залози показані білим кольором, а лінії клітин раку яєчників показані чорним. Символи вказують на мутації BRCA1/2 або статус потрійного негативного раку молочної залози (TNBC).
15

На фіг. 2 представлена схема убіквітування PCNA від Jacquemont C. і Taniguchi T., BMC Biochemistry 8 (Suppl 1): S10 (2007). E3-лігаза Rad18 моноубіквітинатує PCNA. USP1 деубіквітинатує моноубіквітиновану PCNA.
20

На фіг. 3 показаний розподіл експресії мРНК Rad18 в близько 500 лініях ракових клітин. Вісь абсцис вказує нормовані значення експресії мРНК Rad18, а вісь ординат вказує кількість клітинних ліній, для яких значення експресії вказано на осі абсцис. 20 клітинних ліній з найнижчими показниками відсіву за USP1 показані темними смугами, які доходять до верхньої частини графіка.
25

На фіг. 4 представлені графіки, що показують показники відсіву USP1 за рівнями експресії мРНК Rad 18 в клітинних лініях раку молочної залози (вгорі ліворуч), в лініях клітин раку яєчників (вгорі праворуч) і в лініях клітин потрійного негативного раку молочної залози (внизу).
30

На фіг. 5 показані рівні мРНК Rad18 в лініях клітин, чутливих до USP1 (59M і ES2), і лініях нечутливих клітин (OVISE, JHH7 і HEP3B217), виміряні за допомогою qRT-PCR, нормалізовані за експресією GAPDH і нормалізовані за OVISE.

На фіг. 6 показані рівні білка RAD18 в лініях клітин, чутливих до USP1 (59M і ES2), і в лініях нечутливих клітин (OVISE, JHH7 і HEP3B217). Верхня панель показує рівні білка в вестерн-блоті, а нижня панель забезпечує кількісне визначення рівнів білка вестерн-блоту. Було визначено, що "HCC1395" в вестерн-аналізі (верхня панель) забруднений іншою лінією клітин і, отже, не використовувався в кількісному аналізі (нижня панель).
35

На фіг. 7 представлені графіки, які демонструють, що видалення Rad18 рятує видалення USP1. Графіки показують відносну життєздатність клітин у нокаутних клітинах OR1A1 (негативний контроль) (ліва панель) або в нокаутних клітинах Rad18 (права панель) з додаванням керівництв проти негативного контролю OR1A1 ("негативний контроль"), пан-летального позитивного контролю EEF2 ("летальний контроль") або 4 різних керівництв USP1 ("USP1_1", "USP1_2", "USP1_3" і "USP1_4").
40

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС РОЗКРИТТЯ

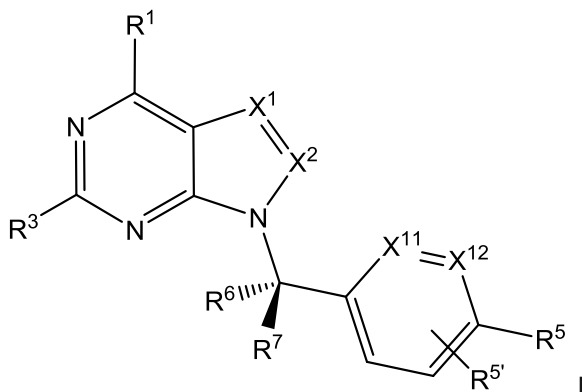
Один аспект цього розкриття заснований на використанні сполук розкриття в якості інгібіторів білка убіквітин-специфічної процесингової протеази 1 (USP1). Зважаючи на цю властивість, сполуки розкриття корисні для інгібування білка USP1 і для лікування захворювань, розладів або станів, наприклад, раку, які реагують на інгібування білка USP1.
45

У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття демонструють поліпшену розчинність, наприклад, як виміряно за допомогою аналізу розчинності ADME, як розкрито в цьому документі.
50

У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття демонструють поліпшену метаболічну стабільність, наприклад, як виміряно за допомогою аналізів метаболічної стабільності мікросом печінки, як розкрито в цьому документі.

В інших варіантах здійснення сполуки розкриття демонструють поліпшену тривалість дії й пероральний вплив in vivo.
55

В одному варіанті здійснення сполуки розкриття являють собою сполуки, що мають формулу I:



та їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, наприклад гідрати, де:
кожен X¹ і X² незалежно вибраний з N і CR²;

кожен із R¹ і R² незалежно вибраний з гідрогену, галогену, ціано, неонов'язково заміщеного алкілу, неонов'язково заміщеного алкенілу і неонов'язково заміщеного алкінілу;

R³ являє собою неонов'язково заміщений феніл, неонов'язково заміщений піридил, неонов'язково заміщений піримідиніл, неонов'язково заміщений піразиніл, неонов'язково заміщений піридазиніл або неонов'язково заміщений піразоліл;

R⁵ вибраний з гідрогену, неонов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкілу, неонов'язково заміщеного (C₂-C₆) алкенілу, неонов'язково заміщеного (C₂-C₆) алкінілу, неонов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкілу, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гідроксиалкілу, ціано, галогену, сульфонамідо, -C(=O)R²³, -C(=O)OR²⁴, -NR^{32a}R^{32b}, -NR^{31a}C(=O)R²⁵, -- NR^{31a}C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -S(O)₂R²⁷, -NR^{31a}SO₂R²⁷, неонов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) арилу, неонов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) ар-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного гетероар-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкілу, неонов'язково заміщеного ((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного гетероцикло, неонов'язково заміщеного гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного -O-(C₆-C₁₄) арилу, неонов'язково заміщеного -O-(C₆-C₁₄) ар-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного -O-гетероарилу, неонов'язково заміщеного -O-гетероар-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного -O-(C₃-C₈) циклоалкілу, неонов'язково заміщеного -O-((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного -O-гетероцикло, неонов'язково заміщеного -O-гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу;

R⁵ вибраний з неонов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкілу, неонов'язково заміщеного (C₂-C₆) алкенілу, неонов'язково заміщеного (C₂-C₆) алкінілу, неонов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкілу, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гідроксиалкілу, ціано, галогену, сульфонамідо, -C(=O)R²³, -C(=O)OR²⁴, -NR^{32a}R^{32b}, -NR^{31a}C(=O)R²⁵, -NR^{31a}C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -S(O)₂R²⁷, -NR^{31a}SO₂R²⁷, неонов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) арилу, неонов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) ар-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного гетероарилу, неонов'язково заміщеного гетероар-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкілу, неонов'язково заміщеного ((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного гетероцикло, неонов'язково заміщеного гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного -O-(C₆-C₁₄) арилу, неонов'язково заміщеного -O-(C₆-C₁₄) ар-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного -O-гетероарилу, неонов'язково заміщеного -O-гетероар-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного -O-(C₃-C₈) циклоалкілу, неонов'язково заміщеного -O-((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, неонов'язково заміщеного -O-гетероцикло, неонов'язково заміщеного -O-гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу; або

один із R⁵ і один із R^{5'} на сусідніх атомах взяті разом із атомами, до яких вони приєднані, з утворенням неонов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) арильного кільця; або один із R⁵ і один із R^{5'} на сусідніх атомах взяті разом із атомами, до яких вони приєднані, з утворенням неонов'язково заміщеного гетероарильного кільця; або один із R⁵ і один із R^{5'} на сусідніх атомах взяті разом із атомами, до яких вони приєднані, з утворенням неонов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкільного кільця; або один із R⁵ і один із R^{5'} на сусідніх атомах взяті разом із атомами, до яких вони приєднані, з утворенням неонов'язково заміщеного гетероциклоалкільного кільця; або один із R⁵ і один із R^{5'} на сусідніх атомах того самого атома, до якого вони приєднані, взяті разом з утворенням неонов'язково заміщеного спіроциклоалкільного кільця; або один із R⁵ і один із R^{5'} на сусідніх атомах того самого атома, до якого вони приєднані, взяті разом з утворенням неонов'язково заміщеного спірогетероциклоалкільного кільця;

кожен із R^6 і R^7 незалежно вибраний з гідрогену, галогену, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу і необов'язково заміщеного алкінілу;

кожен із X^{11} і X^{12} незалежно вибраний з N і CH;

R^{23} вибраний з групи, яка складається з гідрогену, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіламіно, гідроксиалкілу, (аміно)алкілу, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (циклоалкіл)алкілу, аралкілу, (гетероцикло)алкілу, (гетероарил)алкілу, (аміно)(гідрокси)алкілу, (аралкіламіно)алкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного циклоалкілу;

R^{31a} і R^{31b} кожен незалежно вибраний з групи, яка складається з гідрогену, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, гідроксиалкілу, (аміно)алкілу, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, алкоксиалкілу, циклоалкілу, (циклоалкіл)алкілу, (гетероцикло)алкілу, аралкілу і (гетероарил)алкілу; і

кожен із R^{24} , R^{25} , R^{27} , R^{32a} і R^{32b} незалежно вибраний з групи, яка складається з гідрогену, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіламіно, гідроксиалкілу, (аміно)алкілу, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (циклоалкіл)алкілу, аралкілу, (гетероцикло)алкілу, (гетероарил)алкілу, (аміно)(гідрокси)алкілу, (аралкіламіно)алкілу, алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного циклоалкілу.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де кожен із X^1 і X^2 являє собою CR^2 .

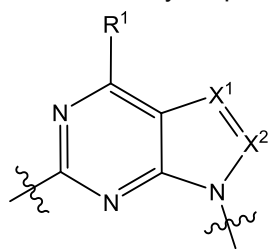
В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, яка має формулу I, де щонайменше один із X^1 і X^2 являє собою N. У деяких варіантах здійснення X^1 являє собою N. У деяких варіантах здійснення X^2 являє собою N.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де щонайменше один із X^1 і X^2 являє собою CR^2 . У деяких варіантах здійснення X^1 являє собою CR^2 . У деяких варіантах здійснення X^2 являє собою CR^2 .

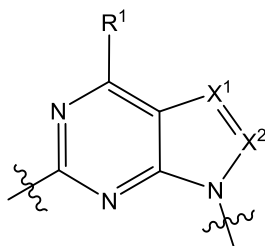
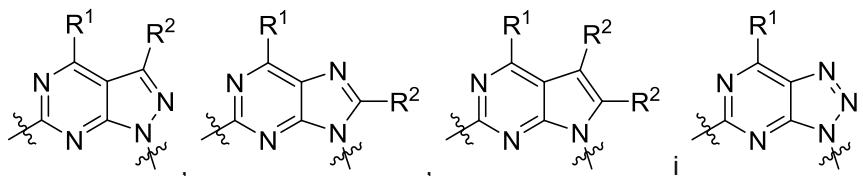
В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де кожен із X^1 і X^2 являє собою N.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, в якій R^5 вибраний з гідрогену, галогену і необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу.

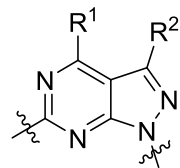
В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де



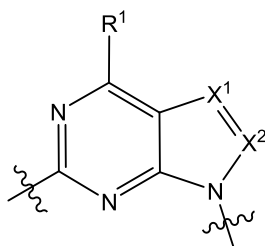
незалежно вибрано з:



В іншому варіанті здійснення

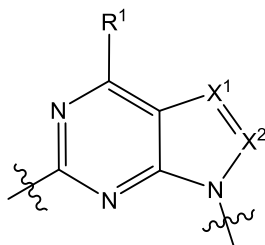
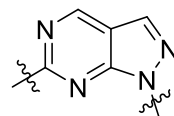


являє собою



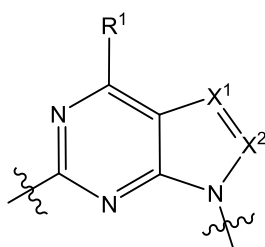
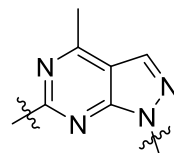
В іншому варіанті здійснення

являє собою



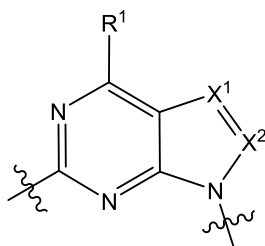
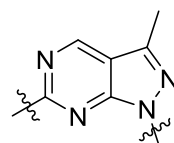
В іншому варіанті здійснення

являє собою



В іншому варіанті здійснення

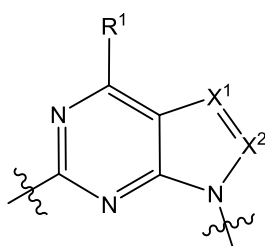
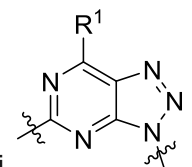
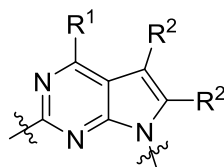
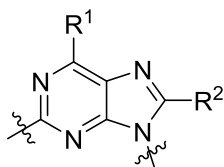
являє собою



В іншому варіанті здійснення

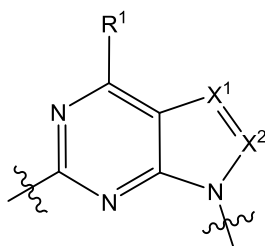
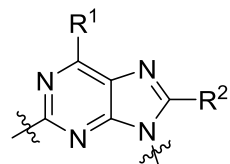
незалежно вибраний з:

5



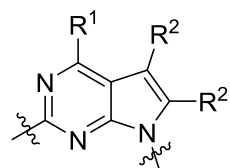
В іншому варіанті здійснення

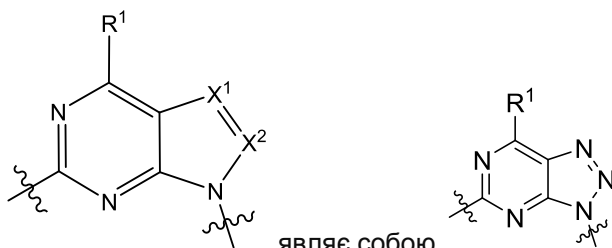
являє собою



В іншому варіанті здійснення

являє собою





В іншому варіанті здійснення

являє собою

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, в якій кожен із R^1 і R^2 незалежно вибраний з гідрогену, галогену і ціано.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де кожен із R^1 і R^2 незалежно вибраний з необов'язково заміщеного (C_{1-4}) алкілу, необов'язково заміщеного (C_{2-4}) алкенілу і необов'язково заміщеного (C_{2-4}) алкінілу. У деяких варіантах здійснення кожен із R^1 і R^2 незалежно вибраний з необов'язково заміщеного (C_{1-4}) алкілу. У деяких варіантах здійснення кожен із R^1 і R^2 незалежно вибраний з необов'язково заміщеного (C_{2-4}) алкенілу. У деяких варіантах здійснення кожен із R^1 і R^2 незалежно вибраний з необов'язково заміщеного (C_{2-4}) алкінілу.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений феніл.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений піридил.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений піримідил.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений піразиніл.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений піридазиніл.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений піразоліл.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де необов'язкові замісники R^3 незалежно вибрані з гідрогену, галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкіларалкілокси, алкілтію, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксиалкілу, (аміно)алкілу, гідроксиалкіламіно, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (ціано)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (гетероцикло)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (C_{1-4} галогеналкокси)алкілу і (гетероарил)алкілу.

В іншому варіанті здійснення необов'язкові замісники в R^3 незалежно вибрані з гідрогену, галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, (C_{1-4}) алкіламіно, ди-(C_{1-4}) алкіламіно, галоген-(C_{1-4}) алкілу, гідрокси-(C_{1-4}) алкілу, (C_{1-4}) алкокси, галоген-(C_{1-4}) алкокси, (C_{6-10}) арилокси, (C_{3-6}) гетероарилокси, ар-(C_{1-4}) алкілу, ар-(C_{1-4}) алкілокси, (C_{1-4}) алкілтію, карбоксамідо, сульфонамідо, (C_{1-4}) алкілкарбонілу, (C_{6-10}) арилкарбонілу, (C_{1-4}) алкілсульфонілу, (C_{6-10}) арилсульфонілу, карбокси, карбокси-(C_{1-4}) алкілу, (C_{1-4}) алкілу, (C_{2-4}) алкенілу, (C_{2-4}) алкінілу, алкокси-(C_{1-4}) алкілу, (аміно)-(C_{1-4}) алкілу, гідрокси-(C_{1-4}) алкіламіно, (алкіламіно)-(C_{1-4}) алкілу, (діалкіламіно)-(C_{1-4}) алкілу, (ціано)-(C_{1-4}) алкілу, (карбоксамідо)-(C_{1-4}) алкілу, меркапто-(C_{1-4}) алкілу, (гетероцикло)-(C_{1-4}) алкілу, (циклоалкіламіно)-(C_{1-4}) алкілу, (C_{1-4} галогеналкокси)-(C_{1-4}) алкілу і (гетероарил)-(C_{1-4}) алкілу.

В іншому варіанті здійснення необов'язкові замісники на R^3 незалежно вибрані з (C_{3-8}) циклоалкілу, (C_{6-10}) арилу, (C_{3-6}) гетероарилу і (C_{3-8}) гетероцикло.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де два з необов'язкових замісників у R^3 взяті разом з атомами карбону або нітрогену, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеної гетероарильної групи.

В іншому варіанті здійснення два з необов'язкових замісників у R^3 взяті разом із атомами карбону або нітрогену, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_{3-8}) циклоалкілу, необов'язково заміщеного (C_{3-8}) гетероцикло, необов'язково заміщеного (C_{6-10}) арилу або необов'язково заміщеної (C_{3-6}) гетероарильної групи.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений феніл, де феніл необов'язково заміщений в 2-положенні. В іншому варіанті здійснення феніл необов'язково заміщений в 6-положенні. В іншому варіанті здійснення феніл необов'язково дизаміщений в 2- і 6-положеннях. В іншому варіанті здійснення феніл необов'язково дизаміщений в 2- і 3-положеннях.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений пірид-3-іл або необов'язково заміщений пірид-4-іл.

В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою необов'язково заміщений пірид-3-іл. В іншому варіанті здійснення пірид-3-іл необов'язково заміщений в 2-положенні. В іншому варіанті здійснення пірид-3-іл необов'язково заміщений в 4-положенні. В іншому варіанті здійснення пірид-3-іл необов'язково дизаміщений в 2- і 4-положеннях.

В іншому варіанті здійснення R^3 являє собою необов'язково заміщений пірид-4-іл. В іншому варіанті здійснення пірид-4-іл необов'язково заміщений в 3-положенні. В іншому варіанті здійснення пірид-4-іл необов'язково заміщений в 5-положенні. В іншому варіанті здійснення пірид-4-іл необов'язково дизаміщений в 3- і 5-положеннях.

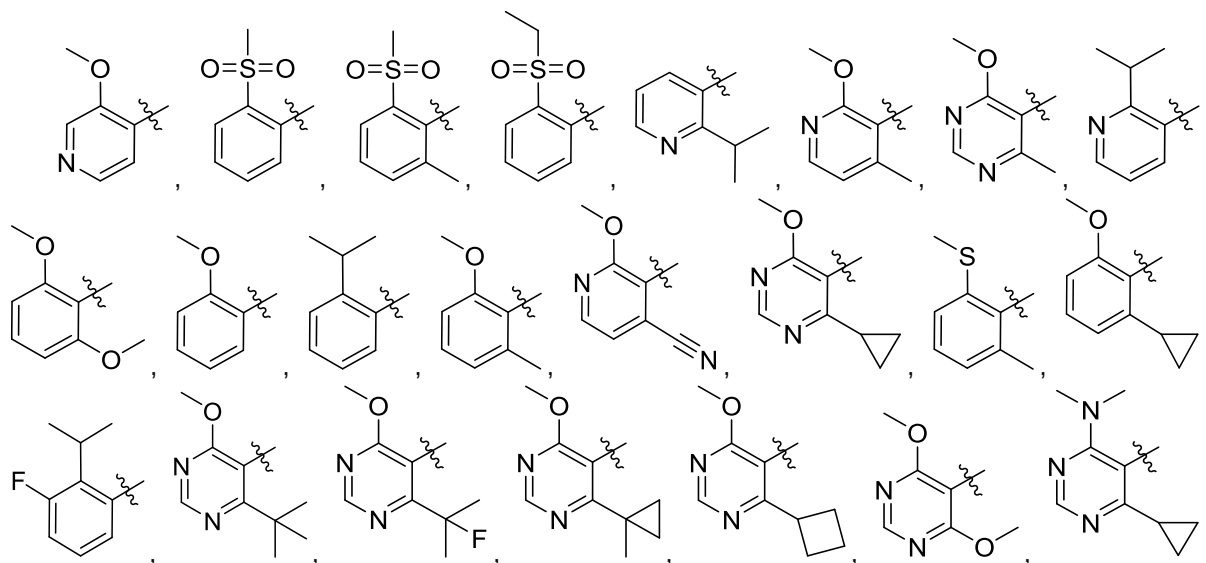
В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений піримідин-5-іл. В іншому варіанті здійснення піримідин-5-іл необов'язково заміщений в 2-му положенні. В іншому варіанті здійснення піримідин-5-іл необов'язково заміщений в 4-му положенні. В іншому варіанті здійснення піримідин-5-іл необов'язково заміщений в 6-му положенні. В іншому варіанті здійснення піримідин-5-іл необов'язково дизаміщений в 4- і 6-положеннях. В іншому варіанті здійснення піримідин-5-іл необов'язково дизаміщений в 2 і 6-положеннях. В іншому варіанті здійснення піримідин-5-іл необов'язково дизаміщений в 2 і 4-положеннях. В іншому варіанті здійснення піримідин-5-іл необов'язково тризаміщений в 2-, 4- і 6-положеннях.

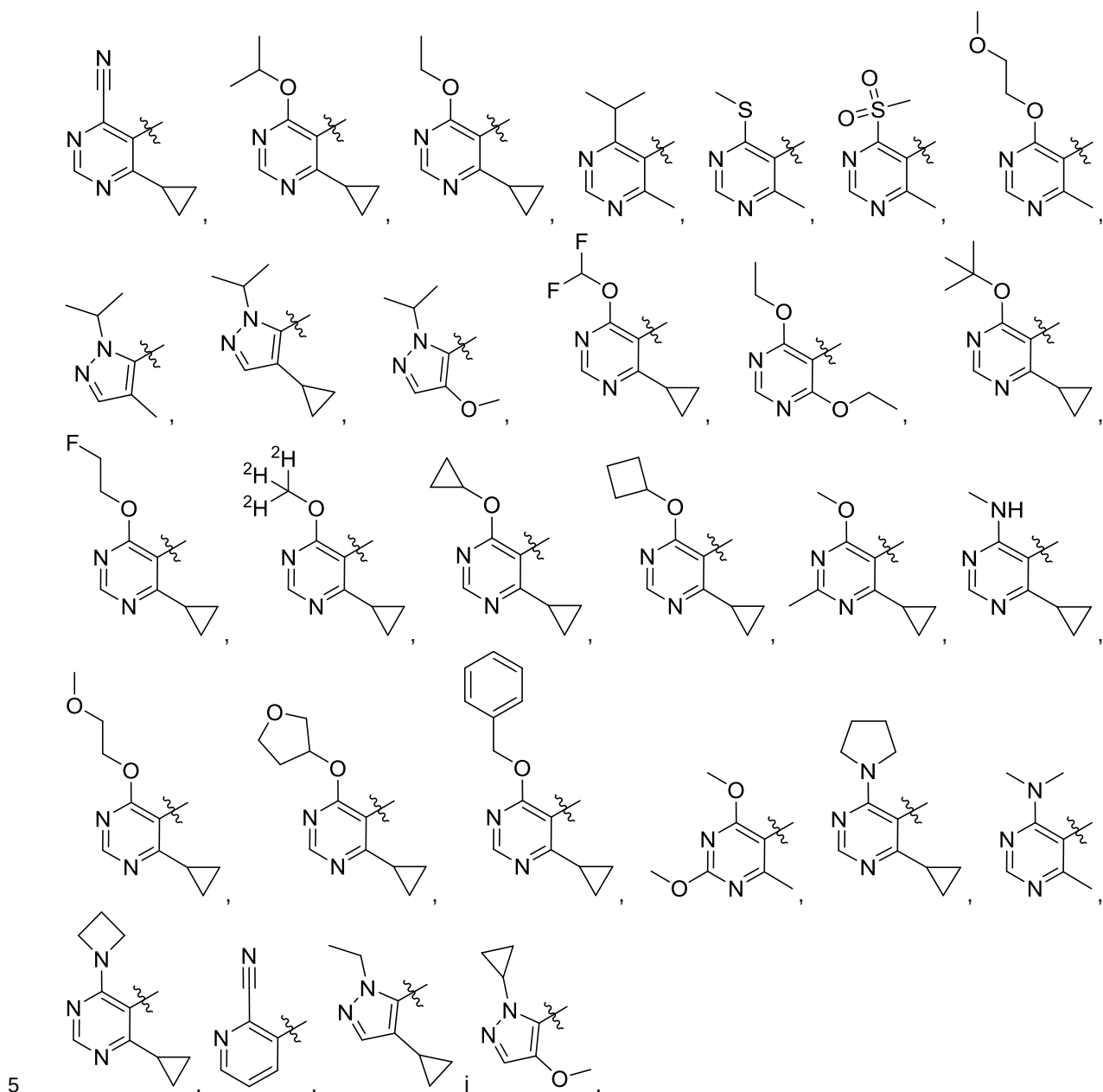
В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений піразол-3-іл або необов'язково заміщений піразол-5-іл.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^3 являє собою необов'язково заміщений піразол-5-іл. В іншому варіанті здійснення піразол-5-іл необов'язково заміщений в 1-положенні. В іншому варіанті здійснення піразол-5-іл необов'язково заміщений в 3-положенні. В іншому варіанті здійснення піразол-5-іл необов'язково заміщений в 4-положенні. В іншому варіанті здійснення піразол-5-іл необов'язково дизаміщений в 1 і 4-положеннях. В іншому варіанті здійснення піразол-5-іл необов'язково дизаміщений в 1 і 3-положеннях. В іншому варіанті здійснення піразол-5-іл необов'язково дизаміщений в 3 і 4-положеннях.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^3 заміщений, а замісники незалежно вибрані з метокси, дейтерометокси, етокси, ізопропокси, трет-бутокси, дифторметокси, 2-фторетокси, 2-метоксиетокси, циклопропокси, циклобутокси, (тетрагідрофуран-3-іл)окси, бензилокси, метилу, етилу, ізопропілу, 2-фторізопропілу, трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, метилциклопропілу, піролідін-1-ілу, азетидин-1-ілу, метиламіно, диметиламіно, ціано, галогену, метилтіо, метилсульфонілу і етилсульфонілу.

В одному варіанті здійснення R^3 вибраний з групи, яка складається з:





В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, яка має формулу I, де щонайменше один із X^{11} і X^{12} являє собою N. У деяких варіантах здійснення X^{11} являє собою N. У деяких варіантах здійснення X^{12} являє собою N.

10 В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де щонайменше один із X^{11} і X^{12} являє собою СН. У деяких варіантах здійснення X^{11} являє собою СН. У деяких варіантах здійснення X^{12} являє собою СН.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де кожен із X^{11} і X^{12} являє собою N.

15 В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполука Формули I, де кожен із X^{11} і X^{12} являє собою CH_3 .

У деяких варіантах здійснення один із X^{11} і X^{12} являє собою N, а інший з X^{11} і X^{12} являє собою CH. В одному варіанті здійснення X^{11} являє собою N, а X^{12} являє собою CH. В іншому варіанті здійснення X^{11} являє собою CH і X^{12} являє собою N

20 В одному варіанті реалізації сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R⁵ вибраний з необов'язково заміщеного (C₁-C₄) алкілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₄) алкенілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₄) алкінілу, необов'язково заміщеного (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) галогеналкілу, (C₁-C₄) галогеналкокси, (C₁-C₄) гідроксиалкілу.

В іншому варіанті реалізації сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^5

вибраний з ціано, галогену, сульфонамідо, $-C(=O)R^{23}$, $-C(=O)OR^{24}$, $-NR^{32a}R^{32b}$, $-NR^{31a}C(=O)R^{25}$, $-NR^{31a}C(=O)NR^{31a}R^{31b}$, $-C(=O)NR^{31a}R^{31b}$, $-S(O)_2R^{27}$, $-NR^{31a}SO_2R^{27}$.

В іншому варіанті реалізації сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^5 вибраний з необов'язково заміщеного (C_6-C_{10}) арилу, необов'язково заміщеного (C_6-C_{10}) ар- (C_1-C_2) алкілу, необов'язково заміщеного (C_3-C_6) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_3-C_6) гетероар- (C_1-C_2) алкілу, необов'язково заміщеного (C_3-C_8) циклоалкілу, необов'язково заміщеного ((C_3-C_8) циклоалкіл)- (C_1-C_2) алкілу, необов'язково заміщеного (C_3-C_8) гетероцикло, необов'язково заміщеного (C_3-C_8) гетероцикло- (C_1-C_2) алкілу, необов'язково заміщеного $-O-(C_6-C_{10})$ арилу, необов'язково заміщеного $-O-(C_6-C_{10})$ ар- (C_1-C_2) алкілу, необов'язково заміщеного $-O-(C_3-C_6)$ гетероарилу, необов'язково заміщеного $-O-(C_3-C_6)$ гетероар- (C_1-C_2) алкілу, необов'язково заміщеного $-O-(C_3-C_8)$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного $-O-((C_3-C_8)$ циклоалкіл)- (C_1-C_2) алкілу, необов'язково заміщеного $-O-(C_3-C_8)$ гетероцикло, необов'язково заміщеного $-O-(C_3-C_8)$ гетероцикло- (C_1-C_2) алкілу.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^5 являє собою необов'язково заміщений гетероарил. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил, що містить один або більше атомів нітрогену. В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил, що містить тільки нітроген в якості гетероатома або гетероатомів.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де один із R^5 і один із $R^{5'}$ на сусідніх атомах взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_6-C_{10}) арильного кільця.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де один із R^5 і один із $R^{5'}$ на сусідніх атомах взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3-C_6) гетероарильного кільця.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де один із R^5 і один із $R^{5'}$ на сусідніх атомах взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3-C_8) циклоалкільного кільця.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де один із R^5 і один із $R^{5'}$ на сусідніх атомах взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C_3-C_8) гетероциклоалкільного кільця.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де один із R^5 і один із $R^{5'}$ на сусідніх атомах взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного спіроциклоалкільного кільця.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де один із R^5 і один із $R^{5'}$ на сусідніх атомах взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного спірогетероциклоалкільного кільця.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де необов'язкові замісники R^5 незалежно вибрані з гідрогену, галогену, нітро, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, алкокси, гідрокси, карбокси, карбоксиалкілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіламіно, гетероциклоалкіламіно, аралкіламіно, гетероаралкіламіно, алкілтіо, галогеналкілу, галогеналкокси, гідроксиалкілу, гідроксиалкіламіно, алкоксиалкілу, (алкоксиалкіл)аміно, (аміно)алкілу, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (ціано)алкілу, (циклоалкіл)алкілу, аралкілу, аралкілокси, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, (гетероцикло)алкілу, (гетероарил)алкілу, (аміно)(гідрокси)алкілу, (аралкіламіно)алкілу, (C_{1-4} галогеналкокси)алкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, карбоксамідо, сульфонілу, сульфонамідо, сульфамідо, алкілсульфонілу, алкілсульфонамідо, алкілсульфамідо, арилсульфонілу, арилокси, гетероарилокси, $-C(=O)R^{23}$, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)NR^{31a}R^{31b}$, $-NR^{31a}C(=O)R^{25}$, $-NR^{31a}C(=O)OR^{26}$, $-NR^{31a}C(=O)NR^{31a}R^{31b}$, $-NR^{31a}SO_2R^{27}$, $-OC(=O)R^{28}$, $-OC(=O)OR^{29}$, $-OC(=O)NR^{31a}R^{31b}$, $-OSO_2R^{30}$ і $-NR^{32a}R^{32b}$.

В іншому варіанті здійснення необов'язкові замісники в R^5 незалежно вибрані з гідрогену, галогену, нітро, ціано, необов'язково заміщеного (C_1-C_4) алкілу, необов'язково заміщеного (C_2-C_4) алкенілу, необов'язково заміщеного (C_2-C_4) алкінілу, (C_1-C_4) алкокси, гідрокси, карбокси, карбокси- (C_1-C_4) алкілу, аміно, (C_1-C_4) алкіламіно, ди- (C_1-C_4) алкіламіно, (C_3-C_8) циклоалкіламіно, гетероцикло- (C_1-C_4) алкіламіно, ар- (C_1-C_4) алкіламіно, гетероар- (C_1-C_4) алкіламіно, (C_1-C_4) алкілтіо, галоген- (C_1-C_4) алкілу, галоген- (C_1-C_4) алкокси, гідрокси- (C_1-C_4) алкілу, гідрокси- (C_1-C_4) алкіламіно, алкокси- (C_1-C_4) алкілу, (алкоксиалкіл)аміно, (аміно)- (C_1-C_4) алкілу, (алкіламіно)- (C_1-C_4) алкілу, (діалкіламіно)- (C_1-C_4) алкілу, (циклоалкіламіно)- (C_1-C_4) алкілу,

(карбоксамідо)-(C₁-C₄) алкілу, меркапто-(C₁-C₄) алкілу, (ціано)-(C₁-C₄) алкілу, (циклоалкіл)-(C₁-C₄) алкілу, ар-(C₁-C₄) алкілу, ар-(C₁-C₄) алкілокси, (C₁-C₄) алкілкарбонілу, арилкарбонілу, (гетероцикло)-(C₁-C₄) алкілу, (гетероарил)-(C₁-C₄) алкілу, (аміно)(гідрокси)-(C₁-C₄) алкілу, (аралкіламіно)-(C₁-C₄) алкілу і (C₁₋₄ галогеналкокси)-(C₁-C₄) алкілу.

5 В іншому варіанті здійснення необов'язкові замісники в R⁵ незалежно вибрані з необов'язково заміщеного (C₃-C₈) гетероцикло, необов'язково заміщеного (C₃-C₆) гетероарили, необов'язково заміщеного (C₆-C₁₀) арилу, необов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкілу.

В іншому варіанті здійснення необов'язкові замісники R⁵ незалежно вибрані з карбоксамідо, сульфонілу, сульфонамідо, сульфамідо, (C₁-C₄) алкілсульфонілу, (C₁-C₄) алкілсульфонамідо, (C₁-C₄) алкілсульфамідо, (C₆-C₁₀) арилсульфонілу, (C₆-C₁₀) арилокси, (C₃-C₆) гетероарилокси, -C(=O)R²³, -C(=O)OR²⁴, -C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -NR^{31a}C(=O)R²⁵, -NR^{31a}C(=O)OR²⁶, -NR^{31a}C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -NR^{31a}SO₂R²⁷, -OC(=O)R²⁸, -OC(=O)OR²⁹, -OC(=O)NR^{31a}R^{31b}, -OSO₂R³⁰ і -NR^{32a}R^{32b}.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де два з необов'язкових замісників у R⁵ взяті разом з атомами карбону або нітрогену, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеної гетероарильної групи.

В іншому варіанті здійснення два з необов'язкових замісників у R⁵ взяті разом з атомами карбону, до яких вони приєднані, з утворенням необов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкілу, необов'язково заміщеного (C₃-C₈) гетероцикло, необов'язково заміщеного (C₆-C₁₀) арилу або необов'язково заміщеної (C₃-C₆) гетероарильної групи.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R⁵ вибраний з необов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₆) алкенілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₆) алкінілу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкілу, (C₁-C₆) галогеналкокси і (C₁-C₆) гідроксиполімеру.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R⁵ вибраний з ціано, галогену, сульфонамідо, -C(=O)R²³, -C(=O)OR²⁴, -NR^{32a}R^{32b}, -NR^{31a}C(=O)R²⁵, -NR^{31a}C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -C(=O)NR^{31a}R^{31b}, -S(O)₂R²⁷ і -NR^{31a}SO₂R²⁷.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R⁵ вибраний з необов'язково заміщеного -O-(C₆-C₁₄) арилу, необов'язково заміщеного -O-(C₆-C₁₄) ар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -O-гетероарили, необов'язково заміщеного -O-гетероар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -O-(C₃-C₈) циклоалкілу, необов'язково заміщеного -O-((C₃-C₈)циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -O-гетероцикло, необов'язково заміщеного -O-гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу. В іншому варіанті здійснення R⁵ вибраний з необов'язково заміщеного -O-(C₆-C₁₀) арилу, необов'язково заміщеного -O-(C₆-C₁₀) ар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -O-(C₃-C₆) гетероарили, необов'язково заміщеного -O-(C₃-C₆) гетероар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -O-(C₃-C₈) циклоалкілу, необов'язково заміщеного -O-((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного -O-(C₃-C₈) гетероцикло, необов'язково заміщеного -O-(C₃-C₈) гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу.

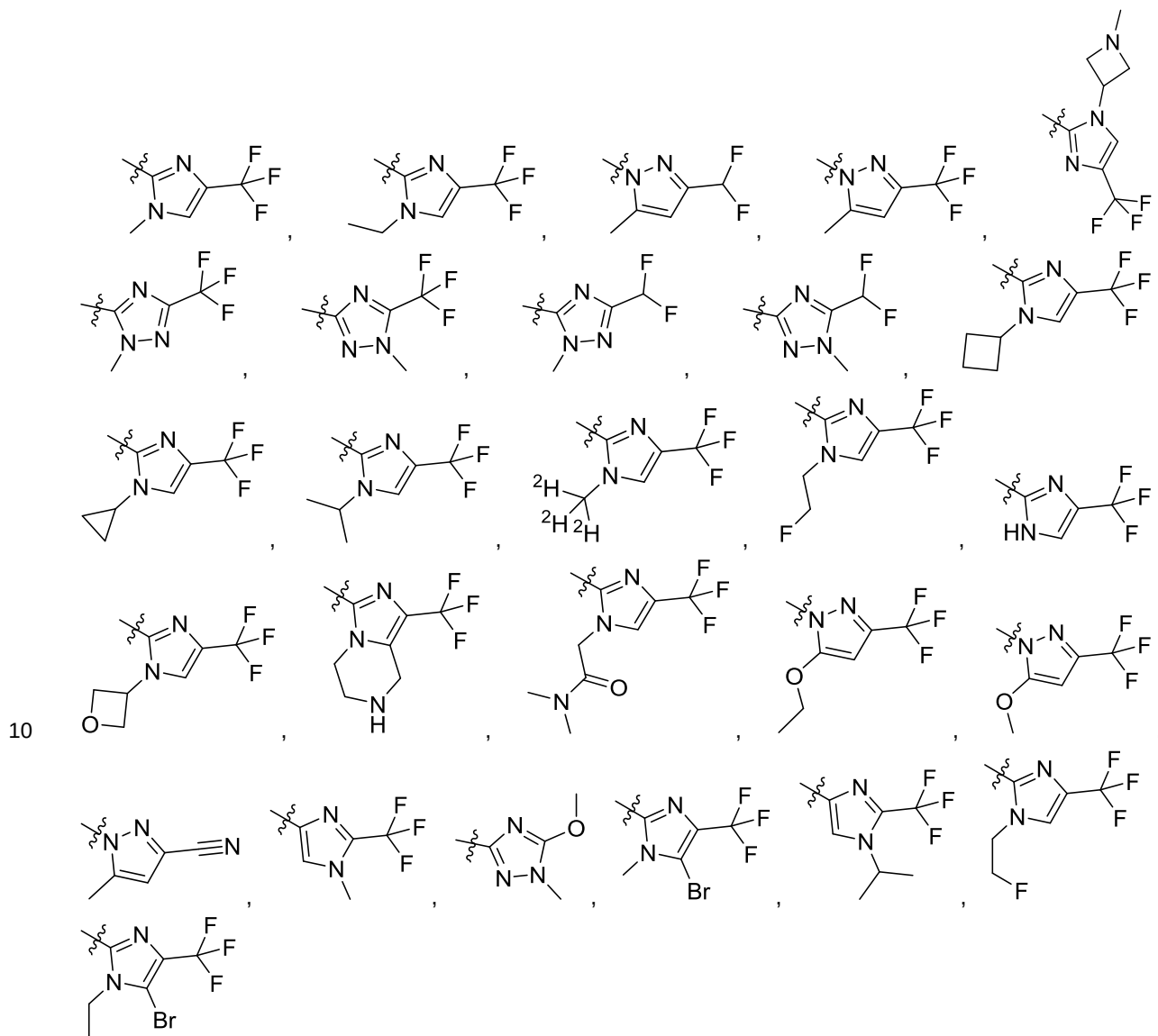
В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R⁵ вибраний з необов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) арилу, необов'язково заміщеного (C₆-C₁₄) ар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного гетероарили, необов'язково заміщеного гетероар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкілу, необов'язково заміщеного ((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу. В іншому варіанті здійснення R⁵ вибраний з необов'язково заміщеного (C₆-C₁₀) арилу, необов'язково заміщеного (C₆-C₁₀) ар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного (C₃-C₆) гетероарили, необов'язково заміщеного (C₃-C₆) гетероар-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкілу, необов'язково заміщеного ((C₃-C₈) циклоалкіл)-(C₁-C₂) алкілу, необов'язково заміщеного (C₃-C₈) гетероцикло, необов'язково заміщеного (C₃-C₈) гетероцикло-(C₁-C₂) алкілу.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R⁵ являє собою необов'язково заміщений піроліл, необов'язково заміщений імідазоліл, необов'язково заміщений піразоліл, необов'язково заміщений триазоліл або необов'язково заміщений тетразоліл. В іншому варіанті здійснення R⁵ являє собою необов'язково заміщений піроліл. В іншому варіанті здійснення R⁵ являє собою необов'язково заміщений імідазоліл. В іншому варіанті здійснення R⁵ являє собою необов'язково заміщений піразоліл. В іншому варіанті здійснення R⁵ являє собою необов'язково заміщений триазоліл. В іншому варіанті здійснення R⁵ являє собою необов'язково заміщений тетразоліл.

У деяких варіантах здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R⁵ заміщений, а замісники незалежно вибрані з галогену, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу,

циклобутилу, метокси, етокси, триазолілу, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, дифторметилу, трифторметилу, метилсульфонілу, оксетан-3-ілу і метилазетидинілу.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R^5 5 вибраний з групи, яка складається з:



В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де кожен із 15 R^6 і R^7 незалежно вибраний з гідрогену, галогену і ціано.

В іншому варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де кожен із R⁶ і R⁷ незалежно вибраний з необов'язково заміщеного (C₁-C₄) алкілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₄) алкенілу і необов'язково заміщеного (C₂-C₄) алкінілу.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де R²³ 20
вибраний з групи, яка складається з гідрогену, необов'язково заміщеного (C₁-C₄) алкілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₄) алкенілу, необов'язково заміщеного (C₂-C₄) алкінілу, аміно, (C₁-C₄) алкіламіно, ди-(C₁-C₄) алкіламіно, цикло-(C₁-C₄) алкіламіно, гідрокси-(C₁-C₄) алкілу, (аміно)-(C₁-C₄) алкілу, (алкіламіно)-(C₁-C₄) алкілу, (діалкіламіно)-(C₁-C₄) алкілу, (циклоалкіламіно)-(C₁-C₄) алкілу, (циклоалкіл)-(C₁-C₄) алкілу, ар-(C₆-C₁₀) алкілу, (гетероцикло)- 25
(C₁-C₄) алкілу, (гетероарил)-(C₁-C₄) алкілу, (аміно)(гідрокси)-(C₁-C₄) алкілу, (аралкіламіно)-(C₁-C₄) алкілу, необов'язково заміщеного (C₃-C₈) гетероцикло, необов'язково заміщеного (C₃-C₆) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C₆-C₁₀) арилу і необов'язково заміщеного (C₃-C₈) циклоалкілу.

В одному варіанті реалізації сполука розкриття являє собою сполуку, що має формулу I, де

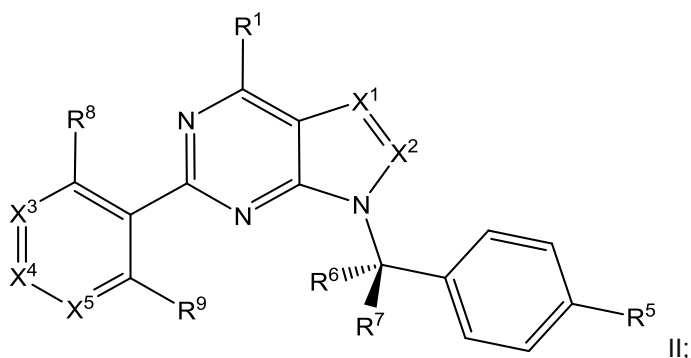
кожен із R^{31a} і R^{31b} незалежно вибраний з групи, що складається з гідрогену, необов'язково заміщеного (C_1-C_4) алкілу, необов'язково заміщеного (C_2-C_4) алкенілу, необов'язково заміщеного (C_2-C_4) алкінілу, гідрокси- (C_1-C_4) алкілу, (аміно)-(C_1-C_4) алкілу, (алкіламіно)-(C_1-C_4) алкілу, (діалкіламіно)-(C_1-C_4) алкілу, алкокси-(C_1-C_4) алкілу, (C_3-C_8) циклоалкілу, (циклоалкіл)-(C_1-C_4) алкілу, (гетероцикло)-(C_1-C_4) алкілу, ар-(C_1-C_4) алкілу і (гетероарил)-(C_1-C_4) алкілу.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де кожен із R^{24} , R^{25} , R^{27} , R^{32a} і R^{32b} вибраний з групи, яка складається з гідрогену, необов'язково заміщеного (C_1-C_4) алкілу, необов'язково заміщеного (C_2-C_4) алкенілу, необов'язково заміщеного (C_2-C_4) алкінілу, аміно, (C_1-C_4) алкіламіно, ди-(C_1-C_4) алкіламіно, (C_3-C_8) циклоалкіламіно, гідрокси-(C_1-C_4) алкілу, (аміно)-(C_1-C_4) алкілу, (алкіламіно)-(C_1-C_4) алкілу, (діалкіламіно)-(C_1-C_4) алкілу, (циклоалкіламіно)-(C_1-C_4) алкілу, (циклоалкіл)-(C_1-C_4) алкілу, ар-(C_1-C_4) алкілу, (гетероцикло)-(C_1-C_4) алкілу, (гетероарил)-(C_1-C_4) алкілу, (аміно)(гідрокси)-(C_1-C_4) алкілу, (аралкіламіно)-(C_1-C_4) алкілу, алкокси-(C_1-C_4) алкілу, необов'язково заміщеного (C_3-C_8) гетероцикло, необов'язково заміщеного (C_3-C_6) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_6-C_{10}) арилу і необов'язково заміщеного (C_3-C_8) циклоалкілу.

В одному варіанті здійснення сполука розкриття являє собою сполуку формули I, де кожен із R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{32a} і R^{32b} вибраний з групи, яка складається з гідрогену, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіламіно, гідроксиалкілу, (аміно)алкілу, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (циклоалкіл)алкілу, аралкілу, (гетероцикло)алкілу, (гетероарил)алкілу, (аміно)(гідрокси)алкілу, (аралкіламіно)алкілу, алкоксиалкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного арилу і необов'язково заміщеного циклоалкілу.

В іншому варіанті здійснення кожен із R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{32a} і R^{32b} вибраний з групи, яка складається з гідрогену, необов'язково заміщеного (C_1-C_4) алкілу, необов'язково заміщеного (C_2-C_4) алкенілу, необов'язково заміщеного (C_2-C_4) алкінілу, аміно, (C_1-C_4) алкіламіно, ди-(C_1-C_4) алкіламіно, (C_3-C_8) циклоалкіламіно, гідрокси-(C_1-C_4) алкілу, (аміно)-(C_1-C_4) алкілу, (алкіламіно)-(C_1-C_4) алкілу, (діалкіламіно)-(C_1-C_4) алкілу, (циклоалкіламіно)-(C_1-C_4) алкілу, (циклоалкіл)-(C_1-C_4) алкілу, ар-(C_1-C_4) алкілу, (гетероцикло)-(C_1-C_4) алкілу, (гетероарил)-(C_1-C_4) алкілу, (аміно)(гідрокси)-(C_1-C_4) алкілу, (аралкіламіно)-(C_1-C_4) алкілу, алкокси-(C_1-C_4) алкілу, необов'язково заміщеного (C_3-C_8) гетероцикло, необов'язково заміщеного (C_3-C_6) гетероарилу, необов'язково заміщеного (C_6-C_{10}) арилу і необов'язково заміщеного (C_3-C_8) циклоалкілу.

В іншому варіанті здійснення сполуки розкриття являють собою сполуки, що мають формулу II:



та їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, наприклад гідрати, де: кожен із X^1 , X^2 , R^1 , R^5 , R^6 і R^7 має значення, зазначені вище для формули I.

X^3 вибраний з N і CR^{10} ; X^4 вибраний з N і CR^{11} ; та X^5 вибраний з N і CR^{12} ; і

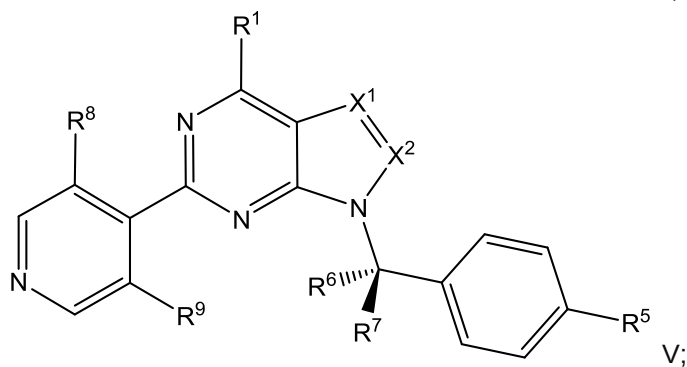
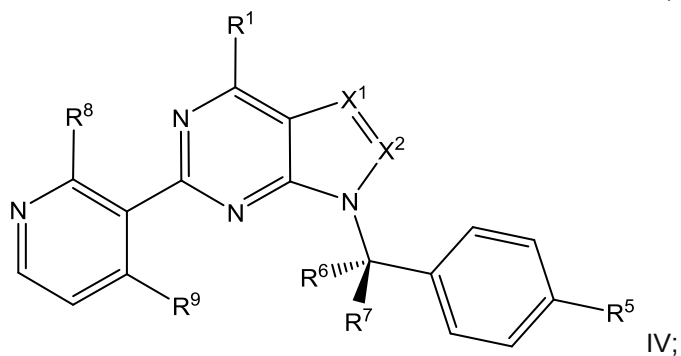
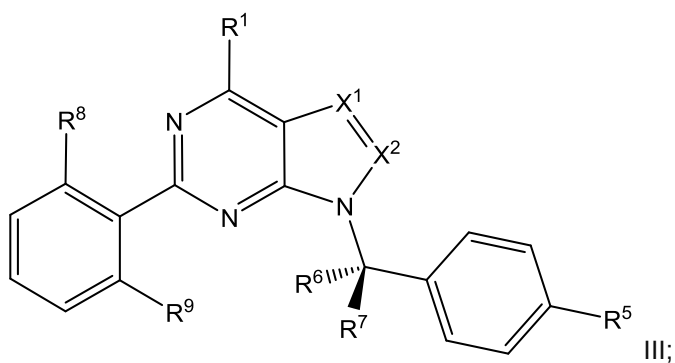
кожен із R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} незалежно вибраний з групи, яка складається з гідрогену, галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкіларалкілокси, алкілтіо, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксиалкілу, (аміно)алкілу, гідроксиалкіламіно, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (ціано)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (гетероцикло)алкілу,

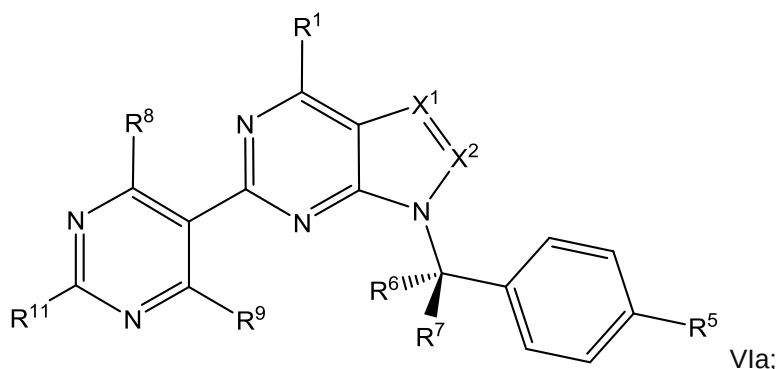
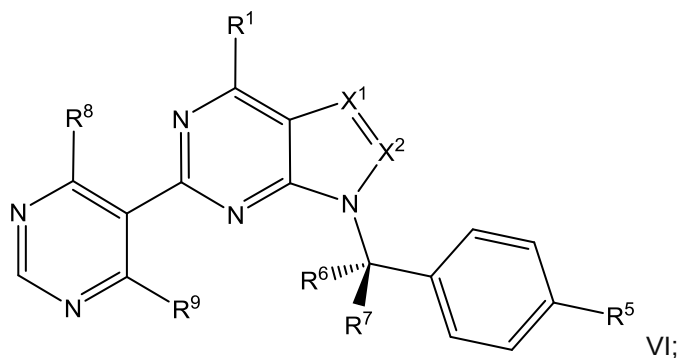
(циклоалкіламіно)алкілу, (C₁₋₄ галогеналкокси)алкілу або (гетероарил)алкілу.

В іншому варіанті здійснення кожен із R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹² незалежно вибраний з гідрогену, галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, (C₁₋₄) алкіламіно, ди-(C₁₋₄) алкіламіно, галоген-(C₁₋₄) алкілу, гідрокси-(C₁₋₄) алкілу, (C₁₋₄) алкокси, галоген-(C₁₋₄) алкокси, (C₆₋₁₀) арилокси, (C₃₋₆) гетероарилокси, ар-(C₁₋₄) алкілу, ар-(C₁₋₄) алкілокси, (C₁₋₄) алкілтіо, карбоксамідо, сульфонамідо, (C₁₋₄) алкілкарбонілу, (C₆₋₁₀) арилкарбонілу, (C₁₋₄) алкілсульфонілу, (C₆₋₁₀) арилсульфонілу, карбокси, карбокси-(C₁₋₄) алкілу, (C₁₋₄) алкілу, (C₂₋₄) алкенілу, (C₂₋₄) алкінілу, алкокси-(C₁₋₄) алкілу, (аміно)-(C₁₋₄) алкілу, гідрокси-(C₁₋₄) алкіламіно, (алкіламіно)-(C₁₋₄) алкілу, (діалкіламіно)-(C₁₋₄) алкілу, (ціано)-(C₁₋₄) алкілу, (карбоксамідо)-(C₁₋₄) алкілу, меркапто-(C₁₋₄) алкілу, (гетероцикло)-(C₁₋₄) алкілу, (циклоалкіламіно)-(C₁₋₄) алкілу, (C₁₋₄ галогеналкокси)-(C₁₋₄) алкілу і (гетероарил)-(C₁₋₄) алкілу.

В іншому варіанті здійснення кожен із R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹² незалежно вибраний з необов'язково заміщеного (C₃₋₈) циклоалкілу, необов'язково заміщеного (C₆₋₁₀) арилу, необов'язково заміщеного (C₃₋₆) гетероарилу і необов'язково заміщеного (C₃₋₈) гетероцикло.

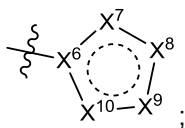
В одному варіанті здійснення сполуки розкриття являють собою сполуки, що мають формулу III, формулу IV, формулу V, формулу VI або формулу VIa:





де кожен із X^1 , X^2 , R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^{11} має значення, зазначені вище для формули II.

В іншому варіанті здійснення R^5 являє собою:



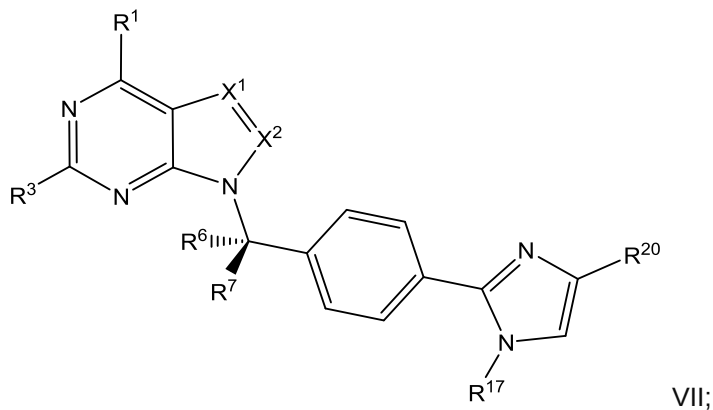
де:

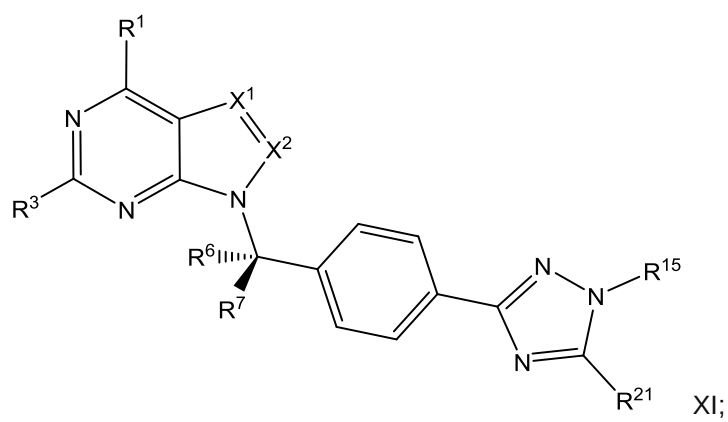
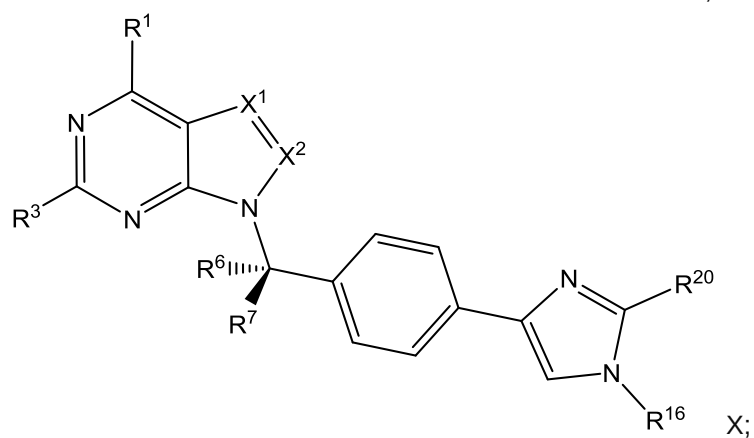
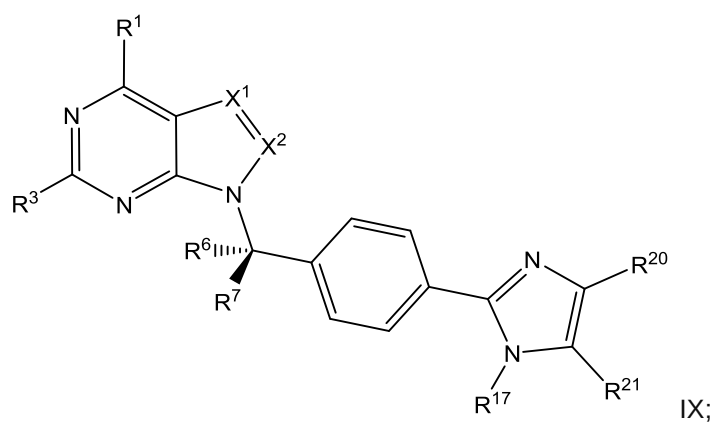
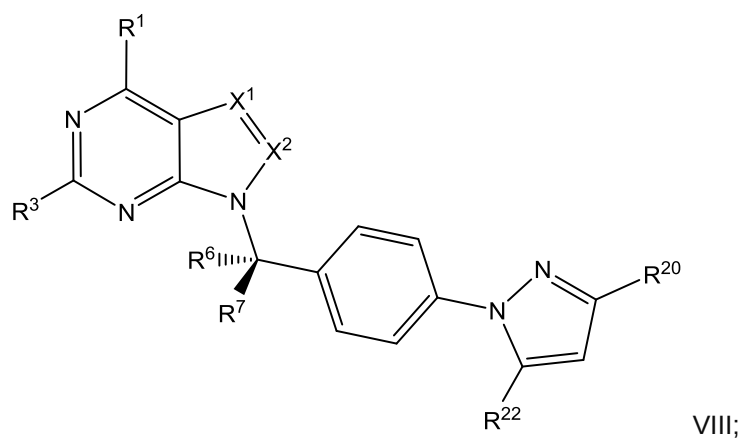
X^6 вибраний з NR^{13} і CR^{18} ; X^7 вибраний з NR^{14} і CR^{19} ; X^8 вибраний з NR^{15} і CR^{20} ; X^9 вибраний з NR^{16} і CR^{21} ; X^{10} вибраний з NR^{17} і CR^{22} ; і

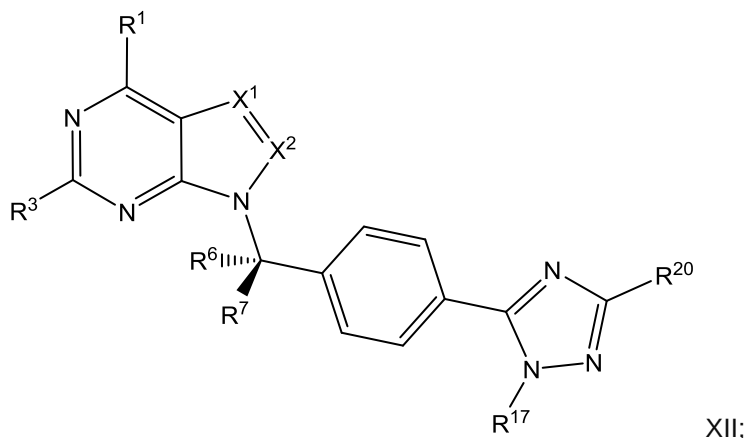
кожен із R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} і R^{17} відсутній або незалежно вибраний з гідрогену, галогену, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, циклобутилу, метокси, етоксиди, триазолу, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, дифторметилу, трифторметилу, метилсульфонілу, оксетан-3-ілу і метилазетидинілу.

кожен із R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} і R^{22} незалежно вибраний з гідрогену, галогену, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, метокси, триазолілу, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, дифторметилу, трифторметилу, метилсульфонілу і метилазетидинілу.

В одному варіанті здійснення сполуки розкриття являють собою сполуки, що мають формулу VII, формулу VIII, формулу IX, формулу X, формулу XI або формулу XII:

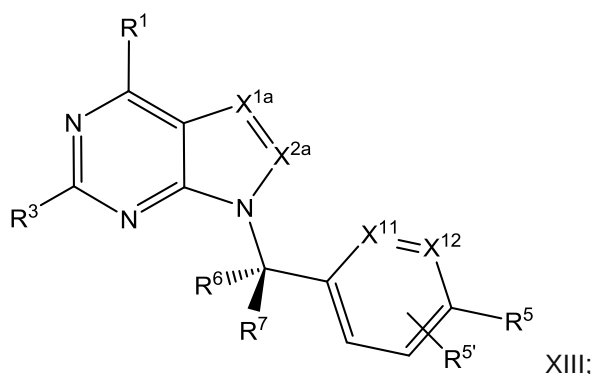






де кожен із X^1 , X^2 , R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{20} , R^{21} і R^{22} мають значення, вказані вище для формули II.

В одному варіанті здійснення сполуки розкриття являють собою сполуки, що мають формулу XIII:



де:

кожен із X^{1a} і X^{2a} незалежно вибраний з N і CR^{2a} ;

R^{2a} незалежно вибраний з гідрогену, галогену, ціано, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, алкокси, алкоксиалкілу, алкілсульфонілу, алкілтію, арилу, гетероарилу і гетероциклу; і

кожен із решти замісників визначений, як розкрито в цьому документі.

В одному варіанті здійснення сполуки розкриття являють собою сполуки, вибрані з групи, що складається з:

6-(3-метоксипіридин-4-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 8);

1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-6-(2-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 3);

1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-6-(2-метил-6-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 23);

6-(2-(етилсульфоніл)феніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 7);

1-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1H-піразол-1-іл)бензил)-6-(2-ізопропілпіридин-3-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 20);

6-(2-метокси-4-метилпіридин-3-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 6);

6-(4-метокси-6-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 21);

6-(2-ізопропілпіридин-3-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 18);

6-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 4);

6-(2-метоксифеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-

піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 2);

6-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину (Приклад 15);

6-(2-метокси-6-метилфеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 5);

2-метокси-3-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)ізонікотинонітрилу (Приклад 22);

2-(2-ізопропілфеніл)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-9H-пурину
(Приклад 24);

6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 12);

6-(2-ізопропілпіридин-3-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину (Приклад 9);

1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-6-(2-метил-6-(метилтіо)феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 13);

6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 19);

6-(2-циклопропіл-6-метоксифеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину (Приклад 11);

6-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-(1-(1-метилазетидин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 25);

6-(2-ізопропілфеніл)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 16);

6-(2-ізопропілфеніл)-4-метил-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 14);

6-(3-фтор-2-ізопропілфеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 10);

6-(2-ізопропілфеніл)-3-метил-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 17);

6-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину (Приклад 1);

6-(4-(трет-бутил)-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;

6-(4-(2-фторпропан-2-іл)-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;

6-(4-метокси-6-(1-метилциклопропіл) піримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;

6-(4-циклобутил-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

(S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;

(R)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)феніл)етил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-етоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-ізопропоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-циклопропіл-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-карбонітрилу;

6-циклопропіл-N,N-диметил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-аміну;

6-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-ізопропіл-6-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-6-(4-метил-6-(метилтіо)піримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-метил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-

піразол-1-іл)бензил)-9Н-пурину;

1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-6-(4-метил-6-(метилсульфоніл)піримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-(2-метоксиетокси)-6-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(1-ізопропіл-4-метил-1Н-піразол-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(1-ізопропіл-4-метокси-1Н-піразол-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-1-ізопропіл-1Н-піразол-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину; і

5-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідину,

або фармацевтично прийнятна сіль або сольват, наприклад гідрат, будь-чого з перерахованого вище.

В іншому варіанті здійснення сполуки розкриття являють собою сполуки, вибрані з групи, що складається з:

6-(4,6-діетоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-*a*]піразин-3-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-5-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(1-циклопропіл-4-метокси-1Н-піразол-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-((6-(5-метокси-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)піридин-3-іл)метил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

(*R*)-6-(4-циклобутил-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)феніл)етил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

(*S*)-6-(4-циклобутил-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)феніл)етил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

(*R*)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)феніл)етил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

(*S*)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)феніл)етил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-2-(трифторметил)-1Н-імідазол-4-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-(2-фторпропан-2-іл)-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(5-етокси-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-((6-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)піридин-3-іл)метил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

1-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)метил)феніл)-5-метил-1Н-піразол-3-карбонітрилу;

6-(4-циклопропіл-1-етил-1Н-піразол-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-(метокси-*d*₃)піримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-циклопропіл-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-6-іл)піримідин-4-карбонітрилу;

6-(4-циклопропокси-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклобутоксид-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-(дифторметокси)піримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;

6-(4-циклопропіл-6-метокси-2-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-

[illegible]

іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-(1-метилазетидин-3-іл)-4-(трифторметил)-
1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
6-(4-метокси-6-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-
5 іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
3-(1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-6-
іл)піколінонітрилу;
6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1Н-піразол-1-
іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
10 6-циклопропіл-N-метил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-д]піримідин-6-іл)піримідин-4-аміну;
1-(4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-6-(4-метокси-6-метилпіримідин-5-
іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
6-(4-циклопропіл-6-((тетрагідрофуран-3-іл)окси)піримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-
15 (трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
6-(4-(бензилокси)-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(3-(дифторметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-
5-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
20 6-(4-(бензилокси)-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-
2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метокси-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-
іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
2-(2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-
25 іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл)-N,N-диметилацетаміду;
6-циклопропіл-N,N-диметил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-д]піримідин-6-іл)піримідин-4-аміну;
6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(5-(дифторметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-
3-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
30 6-(4-циклопропіл-6-(піролідин-1-іл) піримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-
імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
6-(4-(азетидин-1-іл)-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-
імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину; і
5-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
35 іл)бензил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]піримідину,
або фармацевтично прийнятна сіль або сольват, наприклад гідрат, будь-чого з
перерахованого вище.

В іншому варіанті здійснення сполуки розкриття являють собою сполуки, вибрані з групи, що
складається з:

40 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-3-(метилсульфоніл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-3-(метилтіо)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
45 іл)бензил)-3-((4-метоксибензил)тіо)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
(S)-1-(1-(4-(5-бром-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)феніл)етил)-6-(4-
циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-3-метокси-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-7Н-піроло[2,3-д]піримідину;
50 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-9-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-8-(метоксиметил)-9Н-пурину;
2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-ізопропіл-9-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-
1Н-імідазол-2-іл)бензил)-9Н-пурину;
3-циклобутокси-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-
55 1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-ізопропіл-2-(трифторметил)-1Н-імідазол-4-
іл)бензил)-3-метокси-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину;
2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-етил-9-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1Н-
імідазол-2-іл)бензил)-9Н-пурину;
60 (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-(2-фторетил)-4-(трифторметил)-1Н-

імідазол-2-іл)феніл)етил)-3-метокси-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;
 3-(азетидин-1-іл)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-
 1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;
 1-(4-(5-бром-1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-6-(4-циклопропіл-6-
 5 метоксипіримідин-5-іл)-3-метокси-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-(2-фторетил)-4-(трифторметил)-1Н-
 імідазол-2-іл)феніл)етил)-3-метокси-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;
 (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-
 2-іл)феніл)етил)-3-метокси-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;
 10 (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1Н-
 імідазол-2-іл)феніл)етил)-3-метокси-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-етоксипіримідин-5-іл)-3-етокси-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-
 імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-3-етокси-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-
 15 імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)-
 3-фторбензил)-3-метокси-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;
 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-9-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
 іл)бензил)-9Н-пурину;
 20 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
 іл)бензил)-3-метокси-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину;
 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-метил-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-
 імідазол-2-іл)бензил)-9Н-пурину;
 8-циклопропіл-2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-
 25 1Н-піразол-1-іл)бензил)-9Н-пурину;
 8-циклобутил-2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-
 піразол-1-іл)бензил)-9Н-пурину;
 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-ізопропіл-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-
 піразол-1-іл)бензил)-9Н-пурину;
 30 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-етил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-
 піразол-1-іл)бензил)-9Н-пурину;
 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
 іл)бензил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину;
 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-метил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-
 35 піразол-1-іл)бензил)-9Н-пурину;
 5-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
 іл)бензил)-3Н-[1,2,3]тріазоло[4,5-*d*]піримідину;
 2-(4-метокси-6-метилпіримідин-5-іл)-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-
 іл)бензил)-9Н-пурину;
 40 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-
 іл)бензил)-9Н-пурину;
 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
 іл)бензил)-9Н-пурину; і
 2-(2-ізопропілфеніл)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-9Н-пурину.

Визначення

Для цілей цього розкриття термін "алкіл", який використовується сам по собі або як частина
 іншої групи, стосується аліфатичного вуглеводню з прямим або розгалуженим ланцюгом, що
 містить від одного до дванадцяти атомів карбону (тобто C₁₋₁₂ алкіл) або числа позначених
 атомів карбону (тобто C₁алкіл, як-от метил, C₂алкіл, як-от етил, C₃алкіл, як-от пропіл або
 50 ізопропіл, тощо). Алкільна група може бути придатним чином вибрана з C₁₋₁₀алкільної групи з
 прямим ланцюгом, C₃₋₁₀алкільної групи з розгалуженим ланцюгом, C₁₋₆алкільної групи з прямим
 ланцюгом, C₃₋₆алкільної групи з розгалуженим ланцюгом, C₁₋₄алкільної групи з прямим
 ланцюгом, C₃₋₄алкільної групи з розгалуженим ланцюгом, C₃₋₄алкільної групи з прямим або
 розгалуженим ланцюгом. Алкільна група може бути частково або повністю дейтерованою, тобто
 55 один або більше атомів гідрогену алкільної групи замінені атомами дейтерію. Необмежуючі
 приклади C₁₋₁₀ алкільних груп включають метил (включаючи -CD₃), етил, пропіл, ізопропіл,
 бутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, ізо-бутіл, 3-пентил, гексил, гептил, октил, ноніл і децил.
 Необмежуючі приклади C₁₋₄ алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл,
 втор-бутіл, трет-бутіл і ізо-бутіл.

Для цілей цього розкриття термін "необов'язково заміщений алкіл", який використовується

сам по собі або як частина іншої групи, означає, що алкіл, як визначено вище, або незаміщений, або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілу, аралкілокси, алкілтіо, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, алкоксиалкілу, (аміно)алкілу, гідроксиалкіламіно, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (ціано)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (гетероцикло)алкілу або (гетероарил)алкілу. Алкіл може бути необов'язково заміщеним C_{1-4} алкілом. Необов'язково заміщений алкіл може бути заміщений двома замісниками або одним замісником. Необмежуючі приклади необов'язково заміщених алкільних груп включають $-CH_2CH_2NO_2$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2COPh$ і $-CH_2C_6H_{11}$.

Для цілей цього розкриття термін "алкілен" або "алкіленіл" стосується двовалентного алкільного радикалу. Будь-яка з вищезгаданих одновалентних алкільних груп може бути алкіленом за рахунок відщеплення другого атома гідрогену від алкілу. Алкіленова група також може бути C_{1-6} алкіленом або C_{1-4} алкіленом. Необмежуючі ілюстративні алкіленові групи включають $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ і $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

Для цілей цього розкриття термін "циклоалкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується насичених і частково ненасичених (що містять один або два подвійні зв'язки) циклічних аліфатичних вуглеводнів, що містять від одного до трьох кілець, які мають від трьох до дванадцяти атомів карбону (тобто C_{3-12} циклоалкіл) або кількість позначених атомів карбону. Циклоалкільна група може мати два кільця або одне кільце. Циклоалкільна група може бути вибрана з C_{3-8} циклоалкільної групи і C_{3-6} циклоалкільної групи. Циклоалкільна група може містити один або більше подвійних зв'язків карбон-карбон або один подвійний зв'язок карбон-карбон. Необмежуючі приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборніл, декалін, адамантил, циклогексеніл і спіро[3.3]гептан.

Для цілей цього розкриття термін "необов'язково заміщений циклоалкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, означає, що циклоалкіл, як визначено вище, або незаміщений, або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілу, аралкілокси, алкілтіо, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксиалкілу, (аміно)алкілу, гідроксиалкіламіно, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (ціано)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (гетероцикло)алкілу або (гетероарил)алкілу. Необов'язково заміщений циклоалкіл може бути заміщений двома замісниками або одним замісником.

Для цілей цього розкриття термін "алкеніл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, як визначено вище, що містить один, два або три подвійні зв'язки карбон-карбон. Алкенільна група може бути вибрана з C_{2-6} алкенільної групи і C_{2-4} алкенільної групи. Необмежуючі приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл, втор-бутеніл, пентеніл і гексеніл.

Для цілей цього розкриття термін "необов'язково заміщений алкеніл", який використовується в цьому документі сам по собі або як частина іншої групи, означає, що алкеніл, як визначено вище, або незаміщений, або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілокси, алкілтіо, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу або необов'язково заміщеного гетероцикло.

Для цілей цього розкриття термін "алкініл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, як визначено вище, що містить від одного до трьох потрійних зв'язків карбон-карбон. Алкініл може мати один потрійний зв'язок карбон-карбон. Алкінільна група може бути вибрана з C_{2-6} алкінільної групи і C_{2-4} алкінільної групи. Необмежуючі приклади алкінільних груп включають групи етиніл, пропініл, бутиніл, 2-бутиніл, пентиніл і гексиніл.

Для цілей цього розкриття термін "необов'язково заміщений алкініл", який використовується в цьому документі сам по собі або як частина іншої групи, означає, що алкініл, як визначено

вище, або незаміщений, або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілокси, алкілтіо, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу або гетероцикло.

Для цілей цього розкриття термін "галогеналкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної одним або більше атомами фтору, хлору, бром та/або йоду. Алкільна група може бути заміщена одним, двома або трьома атомами фтору та/або хлору. Галогеналкільна група може бути вибрана з C₁₋₄ галогеналкільної групи. Необмежуючі приклади галогеналкільних груп включають фторметильну, дифторметильну, трифторметильну, пентафторетильну, 1,1-дифторетильну, 2,2-дифторетильну, 2,2,2-трифторетильну, 3,3,3-трифторпропильну, 4,4,4-трифторбутильну і трихлорметильну групи.

Для цілей цього розкриття термін "гідроксиалкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією або більше, наприклад, однією, двома або трьома гідроксигрупами. Гідроксиалкільна група може бути вибрана з моногідроксиалкільної групи, тобто, заміщеної однією гідроксигрупою, дигідроксиалкільною групою, тобто заміщеною двома гідроксигрупами і C₁₋₄гідроксиалкільною групою. Необмежуючі приклади гідроксиалкільних груп включають гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл і гідроксибутил групи, як-от 1-гідроксиетил, 2-гідроксиетил, 1,2-дигідроксиетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 3-гідроксибутил, 4-гідроксибутил, 2-гідрокси-1-метилпропіл і 1,3-дигідроксипропіл-2-іл.

Для цілей цього розкриття термін "алкокси", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероцикло, необов'язково заміщеного алкенілу або необов'язково заміщеного алкінілу, приєднаного до кінцевого атома кисню. Алкоксигрупа може бути вибрана з C₁₋₄ алкоксигрупи і C₁₋₄ алкілу, приєднаного до кінцевого атома кисню, наприклад, метокси, етокси і трет-бутокси.

Для цілей цього розкриття термін "алкілтіо", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується атому сульфуру, заміщеного необов'язково заміщеною алкільною групою. Алкілтіогрупа може бути вибрана з C₁₋₄ алкілтіогрупи. Необмежуючі приклади алкілтіогруп включають -SCH₃ (тобто, метилтіо) і -SCH₂CH₃.

Для цілей цього розкриття термін "алкоксиалкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної алкоксигрупою. Необмежуючі ілюстративні алкоксиалкільні групи включають метоксиметил, метоксиетил, метоксипропіл, метоксибутил, етоксиметил, етоксиетил, етоксипропіл, етоксибутил, пропоксиметил, ізопропоксиметил, пропоксиетил, пропоксипропіл, бутоксиметил, трет-бутоксиметил, ізобутоксиметил, втор-бутоксиметил і пентилоксиметил.

Для цілей цього розкриття термін "галоген", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується атому галогену. Необмежуючі приклади галогенових груп включають фтор, хлор, бром і йод.

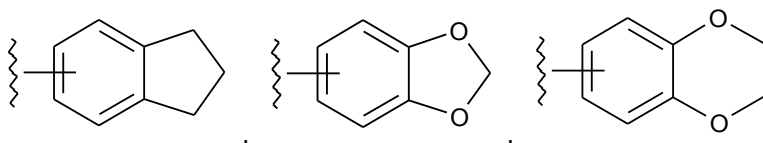
Для цілей цього розкриття термін "галогеналкокси", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується галогеналкілу, приєднаного до кінцевого атома кисню. Необмежуючі приклади галогеналкоксигруп включають фторметокси, дифторметокси, трифторметокси і 2,2,2-трифторетокси.

Для цілей цього розкриття термін "гетероалкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується стабільного вуглеводневого радикалу з прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до 10 атомів карбону і щонайменше два гетероатоми, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з O, N або S, при цьому: 1) атом (-и) нітрогену і атом (-и) сульфуру необов'язково можуть бути окиснені; та/або 2) атом (-и) нітрогену необов'язково може бути кватернізований. Гетероатоми можуть бути розміщені в будь-якому внутрішньому положенні гетероалкільної групи або в положенні, в якому гетероалкільна група приєднана до решти молекули. Гетероалкільна група може містити два атоми кисню, один атом кисню і один атом нітрогену або два атоми нітрогену. Необмежуючі ілюстративні гетероалкільні групи включають -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₂CH₂OCH₂, -OCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂N(H)CH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃ і -OCH₂CH₂OCH₃.

Для цілей цього розкриття термін "арил", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується моноциклічної або біциклічної ароматичної кільцевої системи, яка містить від шести до чотирнадцяти атомів карбону (тобто, C₆₋₁₄ арил). Арильна група може бути

вибрана з C₆₋₁₄ арильної групи і C₆₋₁₀ арильної групи. Необмежуючі приклади арильних груп включають фенільну (скорочено Ph), нафтильну, фенантрильну, антрацильну, інденільну, азуленільну, біфенільну, біфеніленільну і флуоренільну групи. Арильна група може бути вибрана з фенілу або нафтилу. Арильна група може бути фенілом.

Для цілей цього розкриття термін "необов'язково заміщений арил", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, означає, що арил, як визначено вище, або незаміщений, або заміщений від одного до п'яти замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, гетероарилокси, аралкіларалкілокси, алкілтію, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксиалкілу, (аміно)алкілу, гідроксиалкіламіно, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (ціано)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (гетероцикло)алкілу, (циклоалкіламіно)алкілу, (C₁₋₄ галогеналкокси)алкілу, (гетероарил)алкілу. Необов'язково заміщений арил може бути необов'язково заміщеним фенілом. Необов'язково заміщений феніл може мати чотири замісника, три замісника, два замісника або один замісник. Необов'язково заміщений феніл може мати один аміно, алкіламіно, діалкіламіно, (аміно)алкільний, (алкіламіно)алкільний або (діалкіламіно)алкільний замісник. Необмежуючі приклади заміщених арильних груп включають 2-метилфеніл, 2-метоксифеніл, 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 3-метилфеніл, 3-метоксифеніл, 3-фторфеніл, 3-хлорфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-фторфеніл, 4-хлорфеніл, 2,6-дифторфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2-метил, 3-метоксифеніл, 2-етил, 3-метоксифеніл, 3,4-диметоксифеніл, 3,5-дифторфеніл, 3,5-диметилфеніл, 3,5-диметокси, 4-метилфеніл, 2-фтор-3-хлорфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл і 2-фенілпропан-2 амін. Термін "необов'язково заміщений арил" включає групи, що містять конденсовані необов'язково заміщені циклоалкільні та конденсовані необов'язково заміщені гетероциклічні кільця. Приклади включають:



Для цілей цього розкриття термін "арилокси", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується необов'язково заміщеного арилу, приєднаного до кінцевого атома кисню. Необмежуючою ілюстративною арилокси-групою є PhO-.

Для цілей цього розкриття термін "гетероарилокси", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується необов'язково заміщеного гетероарилу, приєднаного до кінцевого атома кисню.

Для цілей цього розкриття термін "аралкілокси" або "арилалкілокси", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується аралкільної групи, приєднаній до кінцевого атома кисню. Необмежуючою ілюстративною аралкілоксигрупою є PhCH₂O-.

Для цілей цього розкриття термін "гетероарил" або "гетероароматичний" стосується моноциклічних і біциклічних ароматичних кільцевих систем, що мають від 5 до 14 кільцевих атомів (тобто C₅₋₁₄ гетероарил) і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми незалежно вибираються з кисню, нітрогену або сульфуру. Гетероарильна група може бути вибрана з C₅₋₁₄ гетероарильної групи і C₃₋₆ гетероарильної групи. Гетероарил може мати три гетероатоми, два гетероатоми або один гетероатом. Гетероарил може бути C₅ гетероарилом або C₆ гетероарилом. Необмежуючі приклади гетероарильних груп включають тієніл, бензо[*b*]тієніл, нафто[2,3-*b*]тієніл, тіантренил, фурил, бензофурил, піраніл, ізобензофураніл, бензооксазоніл, хроменіл, ксантеніл, 2H-піроліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, ціннолініл, хіназолініл, птеридиніл, 4aH-карбазоліл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, фенантролініл, феназиніл, тіазоліл, ізотіазоліл, фенотіазоліл, ізоксазоліл, фуразаніл, триазоліл, тетразоліл і феноксазиніл. Гетероарил може бути вибраний з тієнілу (напр., тієн-2-іл і тієн-3-іл), фурилу (напр., 2-фурил і 3-фурил), піролілу (напр., 1H-пірол-2-іл і 1H-пірол-3-іл), імідазолілу (напр., 2H-імідазол-2-іл і 2H-імідазол-4-іл), піразолілу (напр., 1H-піразол-3-іл, 1H-піразол-4-іл і 1H-піразол-5-іл), піридилу (напр., піридин-2-іл, піридин-3-іл і піридин-4-іл), піримідинілу (напр., піримідин-2-іл, піримідин-4-іл і піримідин-5-іл), тіазолілу (напр., тіазол-2-іл, тіазол-4-іл і тіазол-5-іл), ізотіазолілу (напр., ізотіазол-3-іл, ізотіазол-4-іл і ізотіазол-5-іл), оксазолілу (напр., оксазол-2-

іл, оксазол-4-іл і оксазол-5-іл)ізоксазоліл (напр., ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл та ізоксазол-5-іл), триазолілу (напр., 1,2,4-триазоліл і 1,2,3-триазоліл). Термін "гетероарил" також включає можливі N-оксиди. Приклади N-оксидів включають піридил N-оксид.

Для цілей цього розкриття термін "необов'язково заміщений гетероарил", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, означає, що гетероарил, як визначено вище, або незаміщений, або заміщений одним-чотирма замісниками, наприклад одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, аралкіларилокси, аралкілокси, алкілтію, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероцикло, алкоксиалкілу, (аміно)алкілу, гідроксиалкіламіно, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (ціано)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (гетероцикло)алкілу, (гетероарил)алкілу, $-N(R^{33})(R^{34})$ або $-N(H)C(=O)-R^{35}$, де R^{33} являє собою гідроген або C_{1-4} алкіл; R^{34} являє собою алкоксиалкіл, (гетероцикло)алкіл, (аміно)алкіл, (алкіламіно)алкіл або (діалкіламіно)алкіл; і R^{35} являє собою алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. Необов'язково заміщений гетероарил може мати один замісник. Замісник може бути аміно, алкіламіно, діалкіламіно, (аміно)алкілом, гідроксиалкіламіно, (алкіламіно)алкілом, (діалкіламіно)алкілом, (гетероцикло)алкілом, $-N(R^{33})(R^{34})$ або $-N(H)C(=O)-R^{35}$. Необов'язково заміщений гетероарил може бути необов'язково заміщеним піридилом, напр., 2-, 3- або 4-піридилом. Будь-який доступний атом карбону або нітрогену може бути заміщений.

Для цілей цього розкриття термін "гетероцикл" або "гетероцикло", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується насичених і частково ненасичених (напр., що містять один або два подвійні зв'язки) циклічних груп, що містять одне, два, або три кільця, що містять від трьох до чотирнадцяти членів у кільці (напр., від 3 до 14-членний гетероцикл) і щонайменше один гетероатом. Гетероцикло група може бути вибрана з C_{3-14} гетероцикло групи і C_{3-8} гетероцикло групи. Кожен гетероатом незалежно вибраний з групи, що складається з оксигену, сульфуру, включаючи сульфоксид і сульфон, і/або атомів нітрогену, які можуть бути кватернізовані. Термін "гетероцикл" призначений для включення циклічних уреїдогруп, як-от імідазолідиніл-2-он, циклічних амідних груп, як-от β -лактам, γ -лактам, δ -лактам і ϵ -лактам і циклічних карбаматних груп, як-от оксазолідиніл-2-он. Термін "гетероцикл" також призначений для включення груп, які мають конденсовані необов'язково заміщені арильні групи, напр., індолініл, індолініл-2-он, бензо[d]оксазоліл-2(3H)-он. Термін "гетероцикл" також призначений для включення груп, які містять конденсовані необов'язково заміщені гетероарильні групи, напр., 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піразин. Гетероцикло група може бути вибрана з 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членної циклічної групи, яка містить одне кільце і один або два атоми оксигену і/або нітрогену, 5- або 6-членної циклічної групи, яка містить одне кільце і один або два атоми нітрогену, 8-, 9-, 10-, 11- або 12-членної циклічної групи, яка містить два кільця і один або два атоми нітрогену. Гетероцикло необов'язково може бути зв'язаний з іншою частиною молекули за допомогою атому карбону або нітрогену. Необмежуючі приклади гетероцикло-груп включають 2-оксопіролідін-3-іл, 2-імідазолідинон, піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, піролідиніл, азетидиніл, 8-азабіцикло[3.2.1]октан (нортропан), 6-азаспіро[2.5]октан, 6-азаспіро[3.4]октан, індолініл, індолініл-2-он, 1,3-дигідро-2H-бензо[d]імідазол-2-он.

Для цілей цього розкриття термін "необов'язково заміщений гетероцикл", який використовується в цьому документі сам по собі або як частина іншої групи, означає, що гетероцикл, як визначено вище, є або незаміщеним, або заміщеним від одного до чотирьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, гідроксиалкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкіларалкілокси, алкілтію, карбоксамідо, сульфонамідо, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, карбокси, карбоксиалкілу, алкілу, циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, алкоксиалкілу, (аміно)алкілу, гідроксиалкіламіно, (алкіламіно)алкілу, (діалкіламіно)алкілу, (ціано)алкілу, (карбоксамідо)алкілу, меркаптоалкілу, (гетероцикло)алкілу і (гетероарил)алкілу. Заміщення може відбуватися у будь-якого доступного атома карбону або нітрогену і може утворюватися спіроцикл.

Для цілей цього розкриття термін "аміно", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується $-NH_2$.

Для цілей цього розкриття термін "алкіламіно", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується $-NHR^{36}$, де R^{36} являє собою C_{1-6} алкіл. R^{36} може бути C_{1-4} алкілом. Необмежуючі приклади алкіламіногруп включають $-N(H)CH_3$ і $-N(H)CH_2CH_3$.

Для цілей цього розкриття термін "діалкіламіно", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується $-NR^{37a}R^{37b}$, де R^{37a} і R^{37b} кожен незалежно являє собою C_{1-6} алкіл. R^{37a} і R^{37b} кожний незалежно може означати C_{1-4} алкіл. Необмежуючі приклади діалкіламіногруп включають $-N(CH_3)_2$ і $-N(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$.

5 Для цілей цього розкриття термін "гідроксиалкіламіно", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується $-NHR^{38}$, де R^{38} являє собою гідроксиалкіл.

Для цілей цього розкриття термін "циклоалкіламіно", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується $-NR^{39a}R^{39b}$, де R^{39a} являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл, а R^{39b} являє собою водень або C_{1-4} алкіл.

10 Для цілей цього розкриття термін "аралкіламіно", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується $-NR^{40a}R^{40b}$, де R^{40a} являє собою аралкіл, а R^{40b} являє собою водень або C_{1-4} алкіл. Необмежуючі ілюстративні аралкіламіногрупи включають $-N(H)CH_2Ph$ і $-N(CH_3)CH_2Ph$.

15 Для цілей цього розкриття термін "(аміно) алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної аміногрупою. Алкіл може бути C_{1-4} алкілом. Необмежуючі ілюстративні (аміно)алкільні групи включають $-CH_2NH_2$, $-C(NH_2)(H)CH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2C(NH_2)(H)CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ і $-CH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$.

20 Для цілей цього розкриття термін "(алкіламіно)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної алкіламіногрупою. Алкіл може бути C_{1-4} алкілом. Необмежуючою ілюстративною (алкіламіно)алкільною групою є $-CH_2CH_2N(H)CH_3$.

25 Для цілей цього розкриття термін "(діалкіламіно)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної діалкіламіногрупою. Алкіл може бути C_{1-4} алкілом. Необмежуючими ілюстративними (діалкіламіно)алкільними групами є $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

Для цілей цього розкриття термін "(циклоалкіламіно)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної циклоалкіламіногрупою. Алкіл може бути C_{1-4} алкілом. Необмежуючі ілюстративні (циклоалкіламіно)алкільні групи включають $-CH_2N(H)$ циклопропіл, $-CH_2N(H)$ циклобутил і $-CH_2N(H)$ циклогексил.

30 Для цілей цього розкриття термін "(аралкіламіно)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної аралкіламіногрупою. Алкіл може бути C_{1-4} алкілом. Необмежуючою ілюстративною (аралкіламіно)алкільною групою є $-CH_2CH_2CH_2N(H)CH_2Ph$.

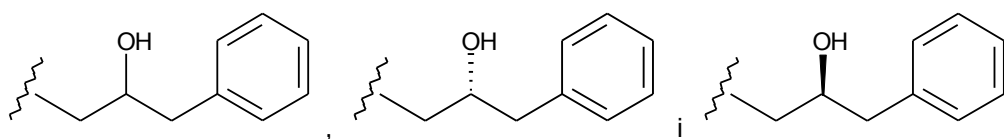
35 Для цілей цього розкриття термін "(ціано)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією або більше ціано, напр., $-CN$, групами. Алкіл може бути C_{1-4} алкілом. Необмежуючі ілюстративні (ціано)алкільні групи включають $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$ і $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$.

40 Для цілей цього розкриття термін "(аміно)(гідрокси)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією аміно, алкіламіно або діалкіламіногрупою і однією гідроксигрупою. Алкіл являє собою C_{1-6} алкіл або C_{1-4} алкіл.

Для цілей цього розкриття термін "(аміно)(арил)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією аміно, алкіламіно або діалкіламіногрупою і однією необов'язково заміщеною арильною групою. Алкіл може бути C_{1-6} алкілом. Необов'язково заміщена арильна група може бути необов'язково заміщеним фенілом.

45 Для цілей цього розкриття термін "(циклоалкіл)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією необов'язково заміщеною циклоалкільною групою. Алкіл може бути C_{1-4} алкілом або C_{3-6} циклоалкілом. Необов'язково заміщена циклоалкільна група може бути заміщена аміно або (аміно)алкільною групою.

50 Для цілей цього розкриття термін "(гідрокси)(арил)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією гідроксигрупою та однією необов'язково заміщеною арильною групою. Алкіл може бути C_{1-6} алкілом. Необов'язково заміщена арильна група може бути необов'язково заміщеним фенілом. Необмежуючі ілюстративні (гідрокси)(арил)алкільні групи включають:



55

Для цілей цього розкриття термін "карбоксамід", який використовується сам по собі або як

частина іншої групи, стосується радикалу формули $-C(=O)NR^{41a}R^{41b}$, де R^{41a} і R^{41b} кожен незалежно являють собою гідроген, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил, або R^{41a} і R^{41b} , взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з 3-8-членної гетероцикло групи. R^{41a} і R^{41b} кожен незалежно може

являти собою гідроген або необов'язково заміщений алкіл. Необмежуючі ілюстративні карбоксамідні групи включають $-CONH_2$, $-CON(H)CH_3$, $-CON(CH_3)_2$ і $-CON(H)Ph$.
Для цілей цього розкриття термін "(карбоксамідо)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної карбоксамідною групою. Необмежуючі ілюстративні (карбоксамідо)алкільні включають $-CH_2CONH_2$, $-C(H)CH_3-CONH_2$ і $-CH_2CON(H)CH_3$.

Для цілей цього розкриття термін "сульфонамідо", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується радикалу формули $-SO_2NR^{42a}R^{42b}$, де кожен із R^{42a} і R^{42b} незалежно являє собою гідроген, необов'язково заміщений алкіл або необов'язково заміщений арил, або R^{42a} і R^{42b} , взяті разом із нітрогеном, до якого вони приєднані з 3-8-членної гетероцикло групи. Необмежуючі приклади сульфонамідогруп включають $-SO_2NH_2$, $-SO_2N(H)CH_3$ і $-SO_2N(H)Ph$.

Для цілей цього розкриття термін "алкілкарбоніл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується карбонільної групи, напр., $-C(=O)-$, заміщеної алкільною групою. Необмежуючою ілюстративною алкілкарбонільною групою є $-COCH_3$.

Для цілей цього розкриття термін "арилкарбоніл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується карбонільної групи, напр., $-C(=O)-$, заміщеної необов'язково заміщеною арильною групою. Необмежуючою ілюстративною арилкарбонільною групою є $-COPh$.

Для цілей цього розкриття термін "алкілсульфоніл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується сульфонільної групи, напр., $-SO_2-$, заміщеної будь-якою з вищезгаданих необов'язково заміщених алкільних груп. Необмежуючими прикладами алкілсульфонільних груп є $-SO_2CH_3$ (напр., метилсульфоніл) і $-SO_2CH_2CH_3$ (напр., етилсульфоніл).

Для цілей цього розкриття термін "арилсульфоніл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується сульфонільної групи, напр., $-SO_2-$, заміщеної будь-якою з вищезазначених необов'язково заміщених арильних груп. Необмежуючою ілюстративною арилсульфонільною групою є $-SO_2Ph$.

Для цілей цього розкриття термін "меркаптоалкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується будь-якої з вищезазначених алкільних груп, заміщених групою $-SH$.

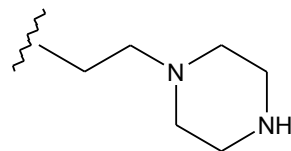
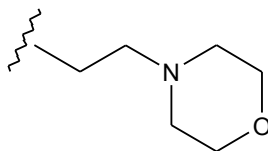
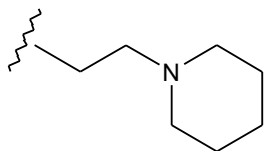
Для цілей цього розкриття термін "карбокси", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується радикалу формули $-COOH$.

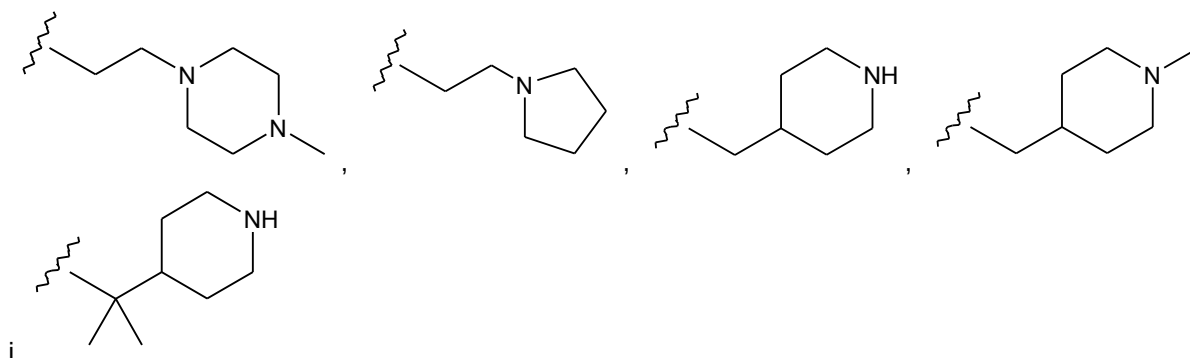
Для цілей цього розкриття термін "карбоксиалкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується будь-якої з вищезазначених алкільних груп, заміщених $-COOH$. Необмежуючою ілюстративною карбоксиалкільною групою є $-CH_2CO_2H$.

Для цілей цього розкриття термін "алкоксикарбоніл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується карбонільної групи, напр., $-C(=O)-$, заміщеної алкоксигрупою. Необмежуючими прикладами алкоксикарбонільних груп є $-CO_2Me$ і $-CO_2Et$.

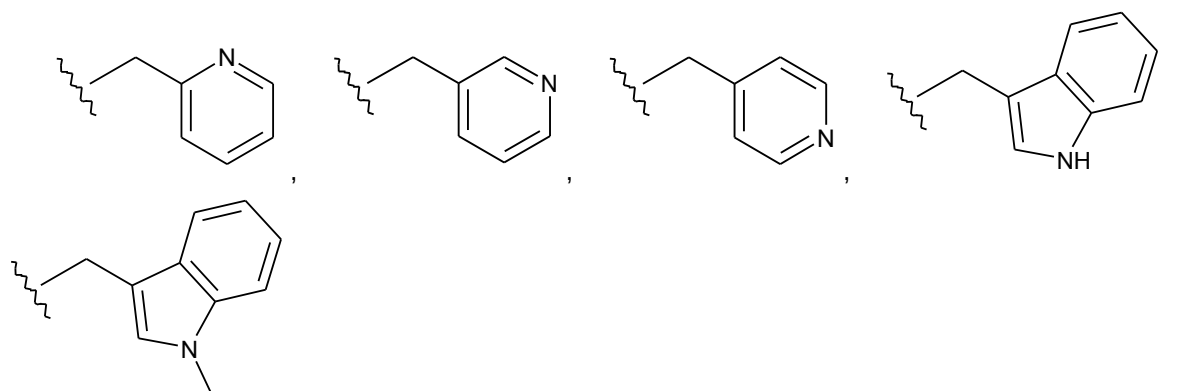
Для цілей цього розкриття термін "аралкіл" або "арилалкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома необов'язково заміщеними арильними групами. Аралкільна група може бути C_{1-4} алкілом, заміщеним однією необов'язково заміщеною арильною групою. Необмежуючі приклади аралкільних груп включають бензил, фенетил, $-CHPh_2$, $-CH_2(4-OH-Ph)$ і $-CH(4-F-Ph)_2$.

Для цілей цього розкриття термін "(гетероцикло)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома необов'язково заміщеними гетероцикло групами. (Гетероцикло)алкіл може бути C_{1-4} алкілом, заміщеним однією необов'язково заміщеною гетероцикло групою. Гетероцикло може бути зв'язаний з алкільною групою за допомогою атому карбону або нітрогену. Необмежуючі ілюстративні (гетероцикло)алкільні групи включають:





Для цілей цього розкриття термін "гетероаралкіл" або "(гетероарил)алкіл", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкільної групи, заміщеної однією, двома або трьома необов'язково заміщеними гетероарильними групами. (Гетероарил)алкільна група може бути C_{1-4} алкілом, заміщеним однією необов'язково заміщеною гетероарильною групою. Необмежуючі ілюстративні (гетероарил)алкільні групи включають:



Для цілей цього розкриття термін "алкілкарбоніламіно", який використовується сам по собі або як частина іншої групи, стосується алкілкарбонільної групи, приєднаної до аміно. Необмежуючою ілюстративною алкілкарбоніламіногрупою є $-NHCOCH_3$.

Це розкриття охоплює будь-яку зі сполук розкриття, мічених ізотопами (напр., радіоактивно мічених), за допомогою заміни одного або більше атомів атомом, що має іншу атомну масу або масове число. Приклади ізоотопів, які можуть бути включені в описані сполуки, включають ізоотопи гідрогену, карбону, нітрогену, оксигену, фосфору, фтору і хлору, як-от 2H (або дейтерій (D)), 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно, напр., 3H , ^{11}C і ^{14}C . Це розкриття також забезпечує композицію, в якій практично всі атоми в положенні в сполуці розкриття замінені атомом, що має іншу атомну масу або масове число. Це розкриття також забезпечує композицію, в якій частина атомів у положенні в межах сполуки розкриття замінена, напр., сполука розкриття збагачена в положенні атомом, що має іншу атомну масу або масове число. В одному варіанті здійснення це розкриття забезпечує композицію, в якій сполука розкриття має від 1 до 8 атомів гідрогену, замічених дейтерієм. Мічені ізотопами сполуки розкриття можуть бути отримані способами, відомими в цій галузі.

Сполуки розкриття можуть містити один або більше асиметричних центрів і, таким чином, можуть давати енантіомери, діастереомери та інші стереоізомерні форми. Це розкриття охоплює використання всіх таких можливих форм, а також їх рацемічних і розділених форм і їх сумішей. Індивідуальні енантіомери можуть бути розділені способами, відомими в цій галузі техніки з урахуванням цього розкриття. Коли описані в цьому документі сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, та, якщо не вказано інше, передбачається, що сполуки включають як геометричні ізомери E , так і Z . Усі таутомери також охоплюються цим розкриттям.

Використовуваний в цьому документі термін "стереоізомери" є загальним терміном для всіх ізомерів окремих молекул, які розрізняються лише орієнтацією своїх атомів у просторі. Він включає енантіомери та ізомери сполук із більше ніж одним хіральним центром, які не є

дзеркальним відображенням один одного (діастереомери).

Термін "хіральний центр" або "асиметричний атом карбону" стосується атому карбону, до якого приєднані чотири різні групи.

Терміни "енантіомер" та "енантіомерний" стосуються молекули, яка не може бути накладена на її дзеркальне зображення і, отже, є оптично активною, коли енантіомер обертає площину поляризованого світла в одному напрямку, а його дзеркальне відображення обертає площину поляризованого світла в протилежному напрямку.

Термін "рацемічний" стосується суміші рівних частин енантіомерів, і ця суміш оптично неактивна.

Термін "абсолютна конфігурація" стосується просторового розташування атомів хірального молекулярного об'єкта (або групи) і його стереохімічного опису, напр., R або S.

Сtereохімічні терміни та умовні позначення, які використовуються в описі, мають відповідати тим, які описані в Pure & Appl. Chem 68: 2193 (1996), якщо не вказано інше.

Термін "енантіомерний надлишок" або "ee" стосується міри того, скільки присутнє одного енантіомера в порівнянні з іншим. Для суміші енантіомерів R і S відсоток енантіомерного надлишку визначається як $|R - S| * 100$, де R і S - відповідні мольні або масові частки енантіомерів у суміші, так щоб $R + S = 1$. Знаючи оптичне обертання хіральної речовини, відсоток енантіомерного надлишку визначається як $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}}) * 100$, де $[\alpha]_{\text{obs}}$ являє собою оптичне обертання суміші енантіомерів, а $[\alpha]_{\text{max}}$ являє собою оптичне обертання чистого енантіомера. Визначення енантіомерного надлишку можливо з використанням різних аналітичних методів, включаючи ЯМР-спектроскопію, хіральну колонкову хроматографію або оптичну поляриметрію.

Терміни "енантіомерно чистий" або "енантіочистий" стосуються зразка хіральної речовини, всі молекули якої (в межах виявлення) мають один і той самий сенс хіральності.

Терміни "енантіомерно збагачений" або "енантіозбагачений" стосуються зразка хіральної речовини, енантіомерне співвідношення якого перевищує 50:50. Енантіомерно збагачені сполуки можуть бути енантіомерно чистими.

Зрозуміло, що варіанти здійснення винаходу, описані в цьому документі, включають варіанти "що складаються" та/або "що складаються по суті з". Використовувані в цьому документі форми однини включають множину, якщо не вказано інше. Використання терміну "або" в цьому документі не означає, що альтернативи є взаємовиключними.

У цій заявці використання "або" означає "та/або", якщо явно не вказано або не зрозуміло фахівцеві в цій області. У контексті множинного залежного пункту формули використання "або" стосується більше ніж одного попереднього незалежного або залежного пункту формули.

Використовуваний в цьому документі термін "близько" включає вказане число $\pm 10\%$. Таким чином, "близько 10" означає від 9 до 11. Як відомо фахівцю в цій області техніки, посилання на "близько" значення або параметра в цьому документі включає (і описує) приклади, які спрямовані на це значення або параметр як такі. Наприклад, опис, що стосується "близько X", включає опис "X".

Це розкриття охоплює отримання і використання солей сполук розкриття, включаючи нетоксичні фармацевтично прийнятні солі. Приклади фармацевтично прийнятних адитивних солей включають адитивні солі неорганічних і органічних кислот і основні солі. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються ними, солі металів, як натрієва сіль, калієва сіль, цезієва сіль, тощо; солі лужноземельних металів, як-от сіль кальцію, сіль магнію, тощо; солі органічних амінів, як-от сіль триетиламіну, сіль піридину, сіль піколіну, сіль етаноламіну, сіль триетаноламіну, сіль дициклогексиламіну, сіль N,N-добензилетилендіаміну, тощо; солі неорганічних кислот, як-от гідрохлорид, гідробромід, фосфат, сульфат, тощо; солі органічних кислот, як-от цитрат, лактат, тартрат, малеат, фумарат, манделат, ацетат, дихлорацетат, трифторацетат, оксалат, формиат, тощо; сульфонати, як-от метансульфонат, бензенсульфонат, п-толуенсульфонат, тощо; і солі амінокислот, як-от аргінат, аспаргінат, глутамат, тощо. Термін "фармацевтично прийнятна сіль", який використовується в цьому документі, стосується будь-якої солі, наприклад, отриманої реакцією з кислотою або основою сполуки розкриття, яка фізіологічно переноситься цільовим пацієнтом (наприклад, ссавцем, наприклад, людиною).

Кислотно-адитивні солі можуть бути утворені шляхом змішування розчину конкретної сполуки розкриття з розчином фармацевтично прийнятої нетоксичної кислоти, як-от хлороводнева кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, винна кислота, карбонатна кислота, фосфорна кислота, щавлева кислота, дихлороцтова кислота, тощо. Основні солі можуть бути утворені шляхом змішування розчину сполуки цього розкриття з розчином фармацевтично прийнятої нетоксичної основи,

як-от гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид холіну, карбонат натрію, тощо.

Це розкриття охоплює отримання і використання сольватів сполук розкриття. Сольвати зазвичай істотно не змінюють фізіологічну активність або токсичність сполук і, як такі, можуть діяти як фармакологічні еквіваленти. Термін "сольват", який використовується в цьому документі, являє собою комбінацію, фізичну асоціацію та/або сольватацію сполуки цього розкриття з молекулою розчинника, як-от, наприклад, дисольват, моносольват або гемісольват, де співвідношення молекули розчинника до сполуки цього розкриття становить близько 2:1, близько 1:1 або близько 1:2 відповідно. Ця фізична асоціація включає різні ступені іонного і ковалентного зв'язку, включаючи водневий зв'язок. У деяких випадках сольват може бути виділений, наприклад, коли одна або більше молекул розчинника включені в кристалічну ґратку кристалічної твердої речовини. Таким чином, "сольват" включає як сольвати, що знаходяться у фазі розчину, так і сольвати, що виділяються. Сполуки розкриття можуть бути присутніми в сольватованих формах із фармацевтично прийнятним розчинником, як-от вода, метанол, етанол, тощо, і передбачається, що розкриття включає як сольватовані, так і несольватовані форми сполук розкриття. Одним із типів сольватів є гідрат. "Гідрат" належить до конкретної підгрупи сольватів, в яких молекулою розчинника є вода. Сольвати зазвичай можуть діяти як фармакологічні еквіваленти. Приготування сольватів відомо в цій області. Див., наприклад, M. Caira et al., *J. Pharmaceut. Sci.*, 93 (3): 601-611 (2004), в якому описано отримання сольватів флуконазолу з етилацетатом і водою. Аналогічне отримання сольватів, гемісольватів, гідратів тощо описано EC van Tonder et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), и A.L. Bingham et al., *Chem. Commun.* 603-604 (2001). Типовий, необмежувачий процес отримання сольвату включає розчинення сполуки розкриття в бажаному розчиннику (органічному, воді або їх суміші) при температурах від більше 20 °C до близько 25 °C з наступним охолодженням розчину, зі швидкістю, достатньою для утворення кристалів, і виділення кристалів відомими методами, наприклад фільтрацією. Аналітичні методи, як-от інфрачервона спектроскопія, можуть використовуватися для підтвердження присутності розчинника в кристалі сольвату.

Оскільки сполуки розкриття є інгібіторами білків USP1, це розкриття забезпечує спосіб інгібування білка USP1, що включає приведення в контакт білка USP1 або композиції, що містить білок USP1, з однією або більше сполуками розкриття.

Оскільки сполуки розкриття є інгібіторами білків USP1, низку захворювань, станів чи порушень, опосередкованих білками USP1, можна лікувати за допомогою цих сполук. Це розкриття, таким чином, в цілому направлено на спосіб лікування захворювання, стану або розладу, який реагує на інгібування білків USP1, у тварини, яка страждає на цей розлад або має ризик захворіти на цей розлад, причому спосіб включає введення тварині ефективної кількості однієї або більше сполук розкриття.

Це розкриття додатково спрямоване на спосіб інгібування білків USP1 у тварини, яка потребує цього, причому спосіб включає введення тварині терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки розкриття.

Використовуваний в цьому документі термін "лікування" являє собою підхід до досягнення сприятливих або бажаних клінічних результатів. Використовуваний в цьому документі термін "лікування" охоплює будь-яке введення або застосування терапевтичного засобу для лікування захворювання у ссавця, включно з людиною. Для цілей цього розкриття корисні або бажані клінічні результати включають, але не обмежуються ними, будь-який один або більше з такого: полегшення одного або більше симптомів, зменшення ступеню захворювання, запобігання або уповільнення поширення (наприклад, метастазування) захворювання, запобігання або відтермінування рецидиву захворювання, затримка або уповільнення прогресування захворювання, поліпшення хворобливого стану, пригнічення захворювання або прогресування захворювання, пригнічення або уповільнення захворювання або його прогресування, зупинка його розвитку і ремісія (часткова або повна). "Лікування" також включає зменшення патологічних наслідків проліферативного захворювання. Способи, представлені в цьому документі, передбачають будь-який один або більше з цих аспектів лікування. Відповідно до вищевикладеного, термін "лікування" не вимагає повного усунення всіх аспектів розладу.

У контексті раку термін "лікування" включає, але не обмежується цим, пригнічення зростання ракових клітин, пригнічення реплікації ракових клітин, зменшення загального пухлинного навантаження і затримку, зупинку або уповільнення зростання пухлини, прогресування або метастазування.

Використовуваний в цьому документі термін "затримка" означає відстрочку, утруднення, уповільнення, гальмування, стабілізацію, пригнічення та/або відтермінування розвитку або прогресування захворювання (як-от рак). Ця затримка може бути різної тривалості залежно від історії хвороби та/або людини, яку лікують.

"Терапевтично ефективна кількість" речовини може варіюватися залежно від таких факторів, як хворобливий стан, вік, стать і маса індивідуума, а також здатність речовини викликати бажану відповідь у індивідуума. Терапевтично ефективною кількістю також є така кількість, при якій будь-які токсичні або шкідливі ефекти речовини переважаються терапевтично

корисними ефектами. Терапевтично ефективна кількість може бути доставлена за одне або більше введення. Терапевтично ефективна кількість стосується кількості, ефективний в дозуваннях і протягом періодів часу, необхідних для досягнення бажаного терапевтичного ефекту.

Терміни "вводити", "введення", "застосування" тощо стосуються способів, які можна використовувати для забезпечення доставки терапевтичного агента до бажаного місця біологічної дії. Методи введення, які можна використовувати з агентами і способами, описаними цьому документі, можна знайти, наприклад, в Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, поточне видання; та Remington's, Pharmaceutical Sciences (поточне видання) Mack Publishing Co., Істон, Пенсильванія.

Терміни "фармацевтичний склад" і "фармацевтична композиція" стосуються препарату, який перебуває в такій формі, щоб забезпечити ефективність біологічної активності активного інгредієнта(-ів), і який не містить додаткових компонентів, які є неприйнятно токсичними для суб'єкта, якому буде вводиться композиція. Такі композиції можуть бути стерильними.

"Фармацевтично прийнятний носій" стосується нетоксичного твердого, напівтвердого або рідкого наповнювача, розріджувача, інкапсулюючого матеріалу, допоміжної композиції або носія, звичайного в цій області для використання з терапевтичним агентом, які разом складають "фармацевтичну композицію" для введення суб'єкту. Фармацевтично прийнятний носій нетоксичний для реципієнтів у використовуваних дозуваннях і концентраціях і сумісний з іншими інгредієнтами композиції. Фармацевтично прийнятний носій підходить для використовуваної композиції.

"Стерильна" композиція є асептичною або такою, що практично не містить живих мікроорганізмів та їх спор.

Термін "контейнер" означає будь-яку ємність і кришку, придатні для зберігання, транспортування, видачі та/або поводження з фармацевтичним продуктом.

Термін "вкладиш" або "вкладиш в упаковці" означає інформацію, яка додається до фармацевтичного продукту, яка містить опис того, як вводити продукт, а також дані про безпеку та ефективність, необхідні для того, щоб лікар, фармацевт і пацієнт могли прийняти обґрунтоване рішення щодо використання продукту. Вкладиш в упаковку зазвичай розглядається як "етикетка" для лікарського препарату.

Термін "захворювання", або "стан", або "розлад" в контексті цього опису стосується стану, при якому лікування необхідно та/або бажано, і позначає порушення та/або аномалії, які зазвичай розглядаються як патологічні стани або функції, і які можуть проявлятися у вигляді певних ознак, симптомів та/або дисфункцій. Як показано нижче, сполуки за розкриттям інгібують білки USP1 і можуть бути використані для лікування захворювань і станів, як-от проліферативні захворювання, при яких інгібування білків USP1 дає перевагу.

Терміни "поліпептид" і "білок" використовуються як взаємозамінні для позначення полімеру з амінокислотних залишків і не обмежуються мінімальною довжиною. Такі полімери амінокислотних залишків можуть містити природні або неприродні амінокислотні залишки і включають, але не обмежуються ними, пептиди, олігопептиди, димери, тримери і мультимери амінокислотних залишків. Це визначення охоплює як повнорозмірні білки, так і їх фрагменти. Терміни також включають постекспресійні модифікації поліпептиду, наприклад, глікозилювання, сіалювання, ацетилювання, фосфорилування тощо. Крім того, для цілей цього розкриття термін "поліпептид" стосується білка, який включає модифікації, як-от делеції, додавання і заміни (зазвичай консервативні за природою), в нативній послідовності, за умови, що білок зберігає бажану активність. Ці модифікації можуть бути навмисними, наприклад, за допомогою сайт-спрямованого мутагенезу, або можуть бути випадковими, наприклад, за допомогою мутацій господарів, які продукують білки, або помилок внаслідок ампліфікації ПЛР.

Використовувані в цьому документі терміни "USP1" і "убіквітин-специфічна процесуюча протеаза 1" стосуються будь-якого нативного поліпептиду або полінуклеотиду, який кодує USP1. Термін "USP1" охоплює "повнорозмірний" необроблений поліпептид USP1, а також будь-які форми USP1, які виникають в результаті процесингу всередині клітини (наприклад, видалення сигнального пептиду). Термін також включає варіанти USP1, що зустрічаються в природі, наприклад, ті, що кодуються варіантами сплайсингу і алельними варіантами. Описані в цьому документі поліпептиди USP1 можуть бути виділені з багатьох джерел, як-от типи тканин людини або з іншого джерела, або отримані рекомбінантними або синтетичними методами.

Послідовності USP1 людини відомі й включають, наприклад, послідовності, загальнодоступні як UniProt No. O94782 (включаючи ізоформи). Використовуваний в цьому документі термін "білок USP1 людини" стосується білка USP1, який містить амінокислотну послідовність, вказану в SEQ ID NO: 1 в попередній заявці на патент США № 62/857 986, поданій 6 червня 2019 р.

5 USP1 являє собою деубіквітинуючий фермент, який діє як частина комплексу з UAF1. "Деубіквітиназна активність" USP1 включає його здатність деубіквітинувати як частина комплексу USP1-UAF1.

Термін "специфічно зв'язується" з білком або доменом білка — це термін, добре зрозумілий в цій області, й способи визначення такого специфічного зв'язування також добре відомі в цій області. Кажуть, що молекула проявляє "специфічне зв'язування" або "переважне зв'язування", якщо вона реагує або зв'язується частіше, швидше, з більшою тривалістю і/або з більшою спорідненістю з конкретним білком або доменом білка, ніж з альтернативними білками або доменами. Слід розуміти, що молекула, яка специфічно або переважно зв'язується з першим білком або доменом, може або не може специфічно або переважно зв'язуватися з другим білком або доменом. По суті, "специфічне зв'язування" або "переважне зв'язування" не обов'язково вимагає (хоча воно може включати) виключного зв'язування. Зазвичай, але не обов'язково, посилення на прив'язку означає переважну прив'язку. Наприклад, інгібітор USP1, який специфічно зв'язується з USP1, UAF1 і/або комплексом USP1-UAF1, може не зв'язуватися з іншими деубіквітиназами, іншими білками USP або іншими комплексами UAF1 (наприклад, USP46-UAF1) або може зв'язуватися з іншими деубіквітиназами, іншими білками USP або іншими комплексами UAF1 (наприклад, USP46-UAF1) зі зниженою спорідненістю в порівнянні зі зв'язуванням із USP1.

Терміни "зменшення" або "зменшувати", або "інгібування", або "інгібувати" стосуються зменшення або припинення будь-якої фенотипічної характеристики або зменшення або припинення того, що така характеристика зустрічається, ступеню або ймовірності цієї характеристики. "Зменшувати" або "інгібувати" означає знижувати, зменшувати або зупиняти активність, функцію та/або кількість у порівнянні з еталоном. У деяких варіантах здійснення під "зниженням" або "інгібуванням" мається на увазі здатність викликати загальне зниження на 20% або більше. У деяких варіантах здійснення під "зниженням" або "інгібуванням" мається на увазі здатність викликати загальне зниження на 50% або більше. У деяких варіантах здійснення під "зниженням" або "інгібуванням" мається на увазі здатність викликати загальне зниження на 75%, 85%, 90%, 95% або більше. У деяких варіантах здійснення зазначена кількість пригнічується або зменшується протягом періоду часу в порівнянні з контролем за той самий період часу.

У деяких варіантах здійснення інгібування білків USP1 являє собою інгібування однієї або більше активностей або функцій білків USP1. Слід розуміти, що активність або функція одного або декількох білків USP1 може інгібувати *in vitro* або *in vivo*. Необмежуючі приклади активностей і функцій USP1 включають активність деубіквітинази і утворення комплексу з UAF1 і описані в цьому документі. Приклади рівнів інгібування активності одного або більше білків USP1 включають щонайменше 10% інгібування, щонайменше 20% інгібування, щонайменше 30% інгібування, щонайменше 40% інгібування, щонайменше 50% інгібування, щонайменше 60% інгібування, щонайменше 70% інгібування, щонайменше 80% інгібування, щонайменше 90% інгібування та інгібування до 100%.

Терміни "індивідуум" або "суб'єкт" використовуються в цьому документі як взаємозамінні для позначення тварини; наприклад, ссавця, такого як людина. У деяких варіантах здійснення пропонуються способи лікування інших ссавців, в тому числі, але без обмеження цим, людей, гризунів, мавп, котятих, собачих, сімейства коней, великої рогатої худоби, свиней, овечих, козячих, ссавців лабораторних тварин, ссавців сільськогосподарських тварин, ссавців спортивних тварин, а також ссавців домашніх тварин. У деяких прикладах "індивідуум" або "суб'єкт" стосується індивіда або суб'єкта, які потребують лікування захворювання або розладу. У деяких випадках суб'єкт, який отримує лікування, може бути пацієнтом, що вказує на той факт, що суб'єкт був ідентифікований як такий, що страждає на порушення, що мають відношення до лікування, або схильний до особливого ризику підчепити розлад.

Використовувані в цьому документі терміни "рак" і "пухлина" стосуються фізіологічного стану у ссавців, в якому популяція клітин характеризується нерегульованим зростанням клітин. Ці терміни охоплюють солідний і гематологічний/лімфатичний рак. Приклади раку включають, але не обмежуються ними, ракові утворення з недостатністю шляху репарації пошкоджень ДНК. Додаткові приклади раку включають, але не обмежуються ними, рак яєчників, рак молочної залози (включаючи потрійний негативний рак молочної залози), недрібноклітинний рак легені (NSCLC) і остеосаркому. Рак може бути BRCA1 або BRCA2 дикого типу. Рак також може бути

мутантним за BRCA1 або BRCA2. Рак, крім того, може являти собою рак, стійкий до інгібітора PARP або рефрактерний рак, або рак, стійкий до інгібітора PARP або рефрактерний до BRCA1 або BRCA2-мутантний.

Використовуваний в цьому документі термін "мутація з втратою функції" стосується мутації, яка призводить до відсутності гена, зниження експресії гена або продукції генного продукту (наприклад, білка), що має знижену активність або відсутність активності. Мутації з втратою функції включають, наприклад, міссенс-мутації, вставки нуклеотидів, делеції нуклеотидів і делеції генів. Мутації з втратою функції також включають домінантно-негативні мутації. Таким чином, ракові клітини з мутацією втрати функції в гені, який кодує p53, включають ракові клітини, які містять міссенс-мутації в гені, який кодує p53, а також ракові клітини, в яких відсутня ген, який кодує p53.

Інгібітори USP1

У різних варіантах здійснення сполуки розкриття являють собою інгібітори USP1, які знижують рівень білка USP1 і/або інгібують або знижують щонайменше одну біологічну активність білка USP1

У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття специфічно зв'язуються з білком USP1. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття специфічно зв'язуються з білком USP1 в комплексі USP1-UAF1. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття специфічно зв'язуються з мПНК USP1. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття специфічно зв'язуються з білком USP1 (окремо або в комплексі USP1-UAF1) або мПНК USP1. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття специфічно зв'язуються з UAF1 (окремо або в комплексі USP1-UAF1) і інгібують або знижують утворення або активність комплексу USP1-UAF1.

У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття зменшують утворення комплексу USP1-UAF1. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття знижують активність комплексу USP1-UAF1. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття знижують активність деубіквітинази USP1. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття збільшують моноубіквітинований PCNA. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття збільшують моноубіквітинований FANCD2. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття збільшують моноубіквітинований FANCD1.

У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття не зв'язуються з іншими деубіквітиназами, іншими білками USP або іншими комплексами UAF1 (наприклад, USP46-UAF1) або зв'язують деубіквітинази, інші білки USP або інші комплекси UAF1 (наприклад, USP46-UAF1). з щонайменше 5-разовим, щонайменше 10-разовим, щонайменше 20-разовим або щонайменше 100-разовим зниженням афінності в порівнянні зі спорідненістю до USP1 (тобто K_D інгібітору USP1 для інших деубіквітиназ, інших білків USP, або інших комплексів UAF1 (наприклад, USP46-UAF1) щонайменше в 5 разів, щонайменше в 10 разів, щонайменше в 20 разів або щонайменше в 100 разів вище, ніж K_D для USP1).

У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття інгібують активність деубіквітинази USP1 з IC50 менше близько 50 нМ, від близько 50 нМ до близько 200 нМ, від близько 200 нМ до близько 2 пМ або більше 2 пМ, наприклад, як вимірюється з використанням аналізу, описаного в публікації патентної заявки США № 2017/0145012, або IC50 від 50 до 1000 нМ, наприклад, при вимірюванні з використанням аналізу, описаного в Liang et al., Nat Chem Biol 10: 289-304 (2014). У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття інгібують активність деубіквітинази USP1 з IC50, виміряним з використанням аналізу, описаного в Chen, et al., Chem Biol., 18 (11): 1390-1400 (2011). У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття не інгібують активність інших деубіквітиназ, інших білків USP або інших комплексів UAF1 (наприклад, USP46-UAF1) або інгібують активність інших деубіквітиназ, інших білків USP або інших комплексів UAF1 (наприклад, USP46-UAF1) з щонайменше 5-разовим, щонайменше 10-разовим, щонайменше 20-разовим або щонайменше 100-разовим більш високим IC50 в порівнянні з IC50 для інгібування активності деубіквітинази USP1.

У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття зв'язуються з білком USP1 зі спорідненістю в діапазоні від 1 пМ до 100 мкМ, або від 1 пМ до 1 мкМ, або від 1 пМ до 500 нМ, або від 1 пМ до 100 нМ. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття зв'язуються з білком USP1 зі спорідненістю від близько 1 пМ до близько 100 мкМ, від близько 1 нМ до близько 100 мкМ, від близько 1 мкМ до близько 100 мкМ, від близько 1 мкМ до близько 50 мкМ, від близько 1 мкМ до близько 40 мкМ, від близько 1 мкМ до близько 30 мкМ, від близько 1 мкМ до близько 20 мкМ або від близько 1 мкМ до близько 10 мкМ, близько 1 мкМ, близько 5 мкМ, близько 10 мкМ, близько 15 мкМ, близько 20 мкМ, близько 25 мкМ, близько 30 мкМ, близько 35 мкМ, близько 40 мкМ, близько 45 мкМ, близько 50 мкМ, близько 60 мкМ, близько 70 мкМ, близько 80 мкМ, близько 90 мкМ або близько 100 мкМ. У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття зв'язуються з білком USP1 зі спорідненістю від близько 100 нМ до близько 1 мкМ, від близько

деубіквітинази USP1, вимірює зміну маси при розщепленні діубіквітином зв'язування деубіквітинази. Наприклад, альдегід убіквітину і вінілсульфон убіквітину утворюють ковалентні незворотні зв'язки з деубіквітиназами, що призводить до спостережуваних змін маси деубіквітиназ. Точно так розщеплення диубіквітинів призводить до спостережуваної зміни маси.

У деяких випадках спосіб визначення того, чи інгібує сполука розкриття активність деубіквітинази USP1, включає збільшення люмінесценції або флуоресценції при розщепленні, наприклад, це можна контролювати за допомогою планшет-рідера. У таких аналізах можна використовувати убіквітин, зв'язаний з флуорофором за допомогою лінкерного зв'язку, як-от убіквітин-7-аміно-4-метилкумарин (Ub-AMC) або убіквітин-родамін110. У таких аналізах також можна використовувати диубіквітин, що містить ізопептидний зв'язок. Типові диубіквітени можуть включати флуофор на одному убіквітині і гаситель на іншому убіквітині, так що флуоресценція збільшується з подальшим розщепленням диубіквітину. У таких аналізах можна також використовувати пов'язані з ферментом системи, в яких убіквітин зв'язаний з ферментом, який є активним у виробництві флуоресцентного ферментного препарату тільки при вивільненні з убіквітину.

Ілюстративний аналіз деубіквітинування активності USP1/UAF1 і тестування інгібіторів. Активність деубіквітинази можна виміряти з використанням убіквітин-родаміну 110 в якості субстрату. Розрив амідного зв'язку між родаміном і с-кінцевим гліцином убіквітину призводить до посилення сигналу флуоресценції. Аналіз можна проводити в 20 мкл загального обсягу буфера для аналізу (50 mM трис-HCl, pH 7,8, 0,5 mM EDTA, 0,01% бичачий сироватковий альбумін, 1 mM DTT, 0,01% Tween-20) і 0,05 nM ферменту USP1/UAF1. Реакцію можна ініціювати додаванням 150 nM субстрату убіквітин-родамін (Boston Biochem).

Сполуки розкриття можуть бути розчинені в DMSO і протестовані в форматі доза-відповідь, починаючи з 10 мкМ.

Сполуки розкриття можна додати до суміші фермент/аналітичний буфер і інкубувати 10 хв. Суміш субстрату може бути додана, і реакційна суміш може бути зчитана в кінетичному режимі протягом 30 хвилин при Ex480/Em540, і можуть бути побудовані криві відгуку IC50. Див., наприклад, Chen, et al., Chem Biol., 18 (11): 1390-1400 (2011).

Способи використання

У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття можна використовувати для інгібування активності білка USP1. Наприклад, у деяких варіантах здійснення спосіб інгібування білка USP1 включає контактування білка USP1 зі сполукою розкриття. Контакткування може відбуватися *in vitro* або *in vivo*.

У деяких варіантах здійснення сполуки розкриття можна використовувати для лікування "порушення, опосередкованого білком USP1". Порушення, опосередковане білком USP1, являє собою будь-який патологічний стан, в якому, як відомо, грає роль білок USP1. У деяких варіантах здійснення порушення, опосередковане білком USP1, являє собою проліферативне захворювання, як-от рак.

У цьому документі представлені різні способи лікування захворювань і порушень за допомогою сполук розкриття. Типові захворювання і порушення, які можна лікувати за допомогою сполук розкриття, включають, але не обмежуються ними, рак.

У деяких варіантах здійснення представлені способи лікування раку за допомогою сполук розкриття. Такі способи включають введення суб'єкту, який страждає на рак, терапевтично ефективною кількістю сполуки розкриття.

У деяких варіантах здійснення рак, який підлягає лікуванню сполукою розкриття, вибраний з гематологічного раку, лімфатичного раку і раку, позбавленого шляху репарації пошкоджень ДНК. У деяких варіантах здійснення рак, який підлягає лікуванню сполукою розкриття, являє собою рак, який включає ракові клітини з мутацією в гені, що кодує p53. У деяких варіантах здійснення рак, який підлягає лікуванню сполукою розкриття, являє собою рак, який включає ракові клітини з мутацією втрати функції в гені, що кодує p53. У деяких варіантах здійснення рак, який підлягає лікуванню за допомогою сполуки розкриття, являє собою рак, який включає ракові клітини з мутацією в гені, що кодує BRCA1. У деяких варіантах здійснення рак, який підлягає лікуванню за допомогою сполуки розкриття, являє собою рак, який включає ракові клітини з мутацією в гені, що кодує BRCA2. У деяких варіантах здійснення рак, який підлягає лікуванню за допомогою сполуки розкриття, являє собою рак, який включає ракові клітини з мутацією втрати функції в гені, що кодує ATM.

У деяких варіантах здійснення рак, який підлягає лікуванню за допомогою сполуки розкриття, вибраний з недрібноклітинного раку легені (NSCLC), остеосаркоми, раку яєчників і раку молочної залози. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак яєчників або рак молочної залози. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак яєчників. У деяких варіантах

здійснення рак являє собою рак молочної залози. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак молочної залози з потрійним негативним результатом.

У деяких варіантах здійснення рак, який підлягає лікуванню сполукою розкриття, вибраний з групи, що складається з раку кістки, включаючи остеосаркому і хондросаркому; раку мозку, включаючи гліому, гліобластому, астроцитому, медулобластому і менінгіому; раку м'яких тканин, включаючи рабдоїд і саркому; раку нирки; раку сечового міхура; раку шкіри, включаючи меланому; і раку легень, включаючи недрібноклітинний рак легені; раку товстої кишки, раку матки; раку нервової системи; раку голови і шиї; раку підшлункової залози; і раку шийки матки.

У цьому документі представлені різні способи лікування раку за допомогою сполуки розкриття. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективну кількість сполуки розкриття вводиться суб'єкту з раком, де рак включає ракові клітини з підвищеними рівнями RAD18. У деяких варіантах здійснення підвищені рівні RAD18 являють собою підвищені рівні білка RAD18. У деяких варіантах здійснення підвищені рівні RAD18 являють собою підвищені рівні мПНК RAD18. У деяких варіантах здійснення підвищені рівні RAD18 (наприклад, білка RAD18 і/або мПНК RAD18) були виявлені (наприклад, в зразку раку, отриманому від суб'єкта) до введення. Тобто в деяких варіантах здійснення рак суб'єкта був протестований на білок RAD18 або мПНК до початку лікування інгібітором USP1.

У деяких варіантах здійснення такі способи включають (a) ідентифікацію раку у суб'єкта як раку, чутливого до інгібітора USP1, і потім (b) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки розкриття.

У деяких варіантах здійснення такі способи включають (a) визначення рівнів RAD18 (наприклад, білка RAD18 і/або мПНК RAD18) в ракових клітинах (наприклад, в зразку раку, отриманому від суб'єкта), а потім (b) введення терапевтично ефективної кількості сполуки розкриття суб'єкту, який страждає на рак, що містить клітини з підвищеними рівнями RAD18.

У деяких варіантах здійснення такі способи включають введення суб'єкту з потрійним негативним раком молочної залози терапевтично ефективної кількості сполуки розкриття.

У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується для лікування раку, при цьому рак являє собою рак, дефіцитний за гомологічною рекомбінацією. У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується для лікування раку, при цьому рак включає ракові клітини з мутацією в гені, що кодує p53. У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується для лікування раку, при цьому рак включає ракові клітини з мутацією втрати функції в гені, що кодує p53. У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується для лікування раку, який не має дефекту в шляху гомологічної рекомбінації.

У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується для лікування раку, при цьому рак являє собою мутантний рак BRCA1. У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується для лікування раку, при цьому рак являє собою мутантний рак BRCA2. У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується для лікування раку, при цьому рак являє собою мутантний рак BRCA1 і мутантний рак BRCA2. У деяких варіантах здійснення рак не є BRCA1 мутантним раком або BRCA2 мутантним раком. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак з дефіцитом BRCA1. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак з дефіцитом BRCA2. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак з дефіцитом BRCA1 і мутантний рак BRCA2.

У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується для лікування раку, при цьому рак являє собою мутантний рак ATM. У деяких варіантах здійснення рак не є мутантним раком ATM. У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак з дефіцитом ATM.

У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується для лікування раку, при цьому рак являє собою стійкий до інгібітора PARP або рефрактерний рак. У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується для лікування раку, при цьому рак являє собою стійкий до інгібітора PARP або рефрактерний рак з дефіцитом BRCA1.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою мутантний рак BRCA1 і/або BRCA2, при цьому рак включає клітини з підвищеними рівнями RAD18, наприклад, в яких підвищені рівні RAD18 щонайменше такі ж високі, як рівні білка RAD18 і/або мПНК в клітинах ES2 або в яких підвищені рівні RAD18 вище, ніж рівні білка RAD18 і/або мПНК в клітинах HEP3B217. У деяких варіантах здійснення потрійний негативний рак молочної залози являє собою мутантний рак BRCA1 і/або BRCA2.

У деяких випадках рак являє собою солідний рак. У деяких випадках рак являє собою гематологічний/лімфатичний рак. У деяких випадках рак являє собою рак з недостатністю шляху відновлення пошкоджень ДНК. У деяких випадках рак являє собою рак з дефіцитом гомологічної рекомбінації. У деяких випадках рак включає ракові клітини з мутацією в гені, що кодує p53. У деяких випадках рак включає ракові клітини з мутацією втрати функції в гені, що

кодує p53. У деяких випадках рак вибирають з групи, що складається з недрібноклітинного раку легені (NSCLC), остеосаркоми, раку яєчників і раку молочної залози (включаючи потрійний негативний рак молочної залози). У деяких випадках рак являє собою рак яєчників або рак молочної залози (включаючи рак молочної залози з потрійним негативним результатом). У деяких випадках рак являє собою рак яєчників. У деяких випадках рак являє собою рак молочної залози (включаючи рак молочної залози з потрійним негативним результатом).

У деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними агентами для лікування раку. Повідомлялося, що статус p53 визначає сенситивізацію інгібітора PARP (Sa et al. *Genome Biology*, (2019) 20:253) і що статус BRCA1/2 дозволяє прогнозувати ефективність інгібіторів PARP в клініці (Audeh et al. *Lancet* (2010) 376 (9737), 245-51). Як показано нижче, мутантний рак p53 і мутантний рак BRCA мають підвищену чутливість до інгібіторів USP1. Відповідно, в деяких варіантах здійснення сполука розкриття використовується в комбінації з інгібітором PARP для лікування раку.

У деяких варіантах здійснення в цьому документі представлені сполуки розкриття для використання в якості лікарського засобу або для використання при приготуванні лікарського засобу, наприклад, для лікування раку. У деяких варіантах здійснення в цьому документі представлені сполуки розкриття для використання в способі лікування раку.

Фармацевтичні композиції

Сполуки розкриття можна вводити ссавцю в формі необробленої хімічної речовини без будь-яких інших компонентів, або сполуки розкриття також можуть вводитися ссавцю як частина фармацевтичної композиції, що містить сполуку в поєднанні з придатним фармацевтично прийнятним носієм (див., наприклад, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Такий носій може бути вибраний з фармацевтично прийнятних ексципієнтів і допоміжних речовин. Термін "фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятне несуче середовище" охоплює будь-який зі стандартних фармацевтичних носіїв, розчинників, поверхнево-активних речовин або несучих середовищ. Стандартні фармацевтичні носії та їх композиції описані в Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995.

Фармацевтична композиція за цим розкриття може бути приготовлена у вигляді рідких суспензій або розчинів із використанням рідини, як-от олія, вода, спирт і їх комбінацій.

Фармацевтична композиція за цим розкриття може бути приготовлена у вигляді стерильної ін'єкції, яка може бути водною або олійною суспензією. Ці суспензії можуть бути складені відповідно до методик, відомих у цій області.

Фармацевтична композиція за цим розкриттям може вводитися перорально в будь-якій перорально прийнятній дозованій формі, включаючи капсули, таблетки, водні суспензії або розчини.

Фармацевтична композиція за цим розкриття може вводитися у формі супозиторіїв для ректального введення.

Фармацевтична композиція за цим розкриттям може вводитися місцево, особливо коли ціль лікування включає області або органи, легко доступні за допомогою місцевого застосування, включаючи захворювання очей, шкіри або нижніх відділів кишкового тракту. Місцеве застосування для нижніх відділів кишечника може здійснюватися у вигляді ректальних супозиторіїв (див. вище) або придатних композицій для клізми. Також можна використовувати місцево трансдермальні пластирі. Для місцевого застосування фармацевтичні композиції можуть бути складені у вигляді придатної мазі, лосьйону або крему, що містять активний компонент, суспендований або розчинений в одному або більше носіях.

Фармацевтичну композицію за цим розкриттям можна також вводити офтальмологічно і складати в вигляді мікронізованих суспензій в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині з відрегульованим рН або, переважно, у вигляді розчинів в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині з відрегульованим рН, або з консервантом, як-от хлорид бензилалконію, або без нього. В альтернативному варіанті для офтальмологічного застосування фармацевтичні композиції можуть бути приготовані у вигляді мазі, як-от вазелін.

Фармацевтична композиція за цим розкриттям також може вводитися за допомогою назального аерозолі або інгаляції. Такі композиції готують згідно з методиками, добре відомими в області фармацевтичних препаратів, і можуть бути приготовані у вигляді розчинів у фізіологічному розчині з використанням бензилового спирту або інших придатних консервантів, промоторів абсорбції для підвищення біодоступності, фторкарбонів і/або інших звичайних солюбілізуючих або диспергуючих агентів.

Фармацевтичні композиції, які використовуються для введення *in vivo*, можуть бути стерильними. Це легко досягається шляхом фільтрації, наприклад, через стерильні фільтруючі мембрани.

5 Фармацевтичні композиції в межах цього розкриття включають всі композиції, в яких сполука розкриття об'єднана з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями. В одному варіанті здійснення сполука розкриття присутня в композиції в кількості, ефективній для досягнення її передбачуваної терапевтичної мети.

10 Фармацевтична композиція за цим розкриття може бути введена будь-якому пацієнтові, який може відчувати позитивні ефекти сполуки розкриття. У першу чергу серед таких пацієнтів — ссавці, наприклад люди і домашні тварини, хоча це розкриття не призначене для такого обмеження. В одному варіанті здійснення пацієнт є людиною. В іншому варіанті здійснення фармацевтичні композиції за цим розкриттям можна вводити пацієнту, який страждає на стійкий до інгібітора PARP або рефрактерний рак. В іншому варіанті здійснення фармацевтичні композиції за цим розкриттям можна вводити пацієнту, який має рак, стійкий до інгібіторів PARP
15 або рефрактерний з дефіцитом BRCA1. В іншому варіанті здійснення фармацевтичні композиції за цим розкриттям можна вводити пацієнту в комбінації з інгібітором PARP.

В іншому варіанті здійснення це розкриття забезпечує набори, які містять сполуку розкриття (або композицію, що містить сполуку розкриття), упаковані таким чином, щоб полегшити їх використання на практиці способів цього розкриття. В одному варіанті здійснення набір включає
20 сполуку розкриття (або композицію, що містить сполуку розкриття), упаковану в контейнер, наприклад герметичну пляшку або посудину, з етикеткою, прикріпленою до контейнера або включеною до набору, яка описує використання сполуки або композиції для практичного застосування способу згідно розкриттю. В одному варіанті здійснення сполука або композиція упаковані у вигляді стандартної лікарської форми. Набір додатково може включати пристрій,
25 придатний для введення композиції відповідно з передбаченим шляхом введення. У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує набір, який включає сполуку розкриття, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, та інструкції щодо введення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату пацієнту, який страждає на рак.

У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка
30 містить сполуку розкриття або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу I, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

35 У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу II, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу III, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і
40 фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу IV, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

45 У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу V, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу VI, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

50 У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу VIa або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу VII, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і
55 фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу VIII, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

60 У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу IX, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і

фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу X, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

5 У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу XI, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

10 У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку, що має формулу XII, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, і фармацевтично прийнятний носій.

У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку розкриття або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і фармацевтично прийнятний носій, причому сполука зв'язується з білком, який кодується геном USP1.

15 У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку розкриття або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і фармацевтично прийнятний носій, причому фармацевтична композиція призначена для використання при лікуванні раку.

20 У деяких варіантах здійснення це розкриття забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку розкриття або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват і фармацевтично прийнятний носій, причому фармацевтична композиція призначена для виробництва лікарського засобу для лікування раку.

ПРИКЛАДИ

Загальні синтетичні методи

25 Сполуки розкриття отримують з використанням способів, відомих фахівцям у цій області з урахуванням цього розкриття, або ілюстративних способів, показаних на загальних схемах нижче. У будь-якій із загальних схем захисні групи можуть бути використані в синтезі. (Див. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed., J. Wiley & Sons, NY, 2007).

30 Якщо не вказано інше, всі реагенти використовували без додаткового очищення. Спектри ¹H-ЯМР записували в DMSO-d₆ або CD₃OD при кімнатній температурі на приладі Bruker 300 МГц. Коли був виявлений більше ніж один конформер, повідомляється про хімічні зсуви для найбільш поширеного з них. Хімічні зсуви спектрів ¹H ЯМР реєстрували в частках на мільйон (м. ч.) за шкалою δ від внутрішнього стандарту залишкового розчинника. Картини розщеплення мають вигляд с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; м, мультиплет; шир, широкий. Умови РХ-МС і препаративної ВЕРХ описані нижче:

РХМС Спосіб А

Колонка РХМС: Agilent Zorbax XDB C18 4,6 × 50 мм, 3,5 мкм

Рухома фаза: Розчинник А: Вода (з 0,1% мурашиної кислоти)

Розчинник В: MeOH

40 Швидкість потоку: 1,0 мл/хв

Час прогону: 2 хв. градієнт (20%-90% В), потім 3 хв. @ 90% В,

Температура: 30 °C

РХМС, Спосіб В

45 Колонка РХМС: X-Select CSH C18 3,0 × 50 мм, 2,5 мкм

Рухома фаза: Розчинник А: Вода (з 0,05% мурашиної кислоти)/MeCN (95:5)

Розчинник В: 0,05% мурашиної кислоти в MeCN

Швидкість потоку: 1,2 мл/хв

Час прогону: 2 хв. градієнт (0%-98% В), утримання 1 хв, потім 0% В до 4 хв.

50 Температура: 50 °C

РХМС, Спосіб С

Колонка РХМС: X-Select CSH C18 3,0 × 50 мм, 2,5 мкм

Рухома фаза: Розчинник А: 5mM бікарбонат амонію

55 Розчинник В: MeCN

Швидкість потоку: 1,2 мл/хв

Час прогону: 2 хв. градієнт (0%-98% В), утримання 1 хв, потім 0% В до 4 хв.

Температура: 50 °C

60 Колонка А для ВЕРХ: Agilent SB-C18 4,6×150 мм, 3,5 мкм

- 5 Рухома фаза: Розчинник А: вода (з 0,02% ТФО)
Розчинник В: MeOH
Швидкість потоку: 1,0 мл/хв
Час прогону: 0,5 хв @ 10% В, 9,5 хв градієнт (10%-90% В), потім 10 хв @ 90% В,
Температура: 30 °C
- 10 Препаративна колонка А: Phenomenex Luna 5u 100A, 21,2 × 250 мм, 5 мкм
Рухома фаза: Розчинник А: Вода
Розчинник В: MeOH
Швидкість потоку: 10 л/хв
Час прогону: 1 хв @20% В, 30 хв градієнт (20%-80% В), потім 10 хв @ 90% В,
Температура: навколишнього середовища
- 15 Препаративна колонка В: X-Select C18, 30x250 мм, 5 мкм
Рухома фаза: Розчинник А: 10 мм мурашина кислота у воді
Розчинник В: MeCN
Швидкість потоку: 30 мл/хв
Час прогону: 50 хв, ізократичний 5% А:95% В
Температура: навколишнього середовища
- 20 Препаративна колонка С: Nucleodur C18, 30x250 мм, 5 мкм
Рухома фаза: Розчинник А: 10 мМ бікарбонату амонію у воді
Розчинник В: MeCN
Швидкість потоку: 30 мл/хв
- 25 Час прогону: 50 хв, ізократичний 5% А:95% В
Температура: навколишнього середовища
- 30 Препаративна колонка D: X-Select C18, 30x250 мм, 5 мкм
Рухома фаза: Розчинник А: 10 мМ бікарбонату амонію у воді
Розчинник В: MeCN
Швидкість потоку: 30 мл/хв
Час прогону: 50 хв, ізократичний 5% А:95% В
Температура: навколишнього середовища
- 35 Препаративна колонка E: Nucleodur C18, 30x250 мм, 5 мкм
Рухома фаза: Розчинник А: 10 мМ NH₃ в воді
Розчинник В: MeCN
Швидкість потоку: 30 мл/хв
- 40 Час прогону: 50 хв, ізократичний 5% А:95% В
Температура: навколишнього середовища
- 45 Спосіб SFC: Green Sep ES Diol, 250 x 4.6мм, 5 мкм
Рухома фаза Розчинник А: CO₂
Розчинник В: MeCN
Швидкість потоку: 80 мл/хв; Розріджувач: MeCN
Час прогону: 10-20% В 3 хв, 20-25% В 9 хв, 25-30% В 3 хв, 30-50% В 6 хв, 50% В 50 хв
- 50 Хіральний спосіб А: DIACEL CHIRAL PAK-IC (250 x 4,6 мм, 5 мкм); Довжина хвилі: 260 нм
Рухома фаза Розчинник А: CO₂
Розчинник В: MeOH + ДХМ (80:20)
Швидкість потоку: 3 мл/хв.
Час прогону: 25-50% В за 5 хвилин, витримка 50% В 4 хвилини, 50-25% В через 10 хвилин,
витримка 25% В 2 хвилини
- 55 Хіральний спосіб В: DIACEL CHIRAL PAK-IG (250 x 4,6 мм, 5 мкм); Довжина хвилі: 280 нм
Рухома фаза Розчинник А: CO₂
Розчинник В: MeOH + 0,1% NH₃
Швидкість потоку: 3 мл/хв.
- 60 Час прогону: 10-40% В за 5 хв, витримка 40% В до 4 хв, 40-10% В через 10 хв, витримка 10%
В 2 хв

У тексті використовуються такі скорочення:

PE = петролейний етер

EA або EtOAc = етилацетат

5 DMSO = диметилсульфоксид

DMF = N,N-диметилформамід

DMA = N,N-диметилацетамід

MeOH = метанол

MTBE = метил-трет-бутиловий етер

10 DCM = дихлорметан

TEA = триметиламін

DIPEA = диізопропілетиламін

TFA = трифтороцтова кислота

MeCN або ACN = ацетонітрил

15 TLC = тонкошарова хроматографія

(BPin)₂ =біс(пінаcolato)дигборон

HFIP = 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

DIBAL-H = диізобутилалюмінію гідрид

Mel = йодметан

20 hex або n-hex = н-гексан

DCE = 1,2-дихлоретан

TBSCl = трет-бутилдиметилсилілхлорид

Tf₂O = ангідрид трифторметансульфонової кислоти

n-BuLi = н-бутиллітій

25 DMAP = 4-диметиламінопіридин

KOAc = ацетат калію

NaOAc = ацетат натрію

TFAA = трифтороцтовий ангідрид

m-CPBA = метаклорпероксibenзойна кислота

30 DME = 1,2-диметоксиетан

TPP = трифенілфосфін

DTAD = ди-трет-бутилазодикарбоксилат

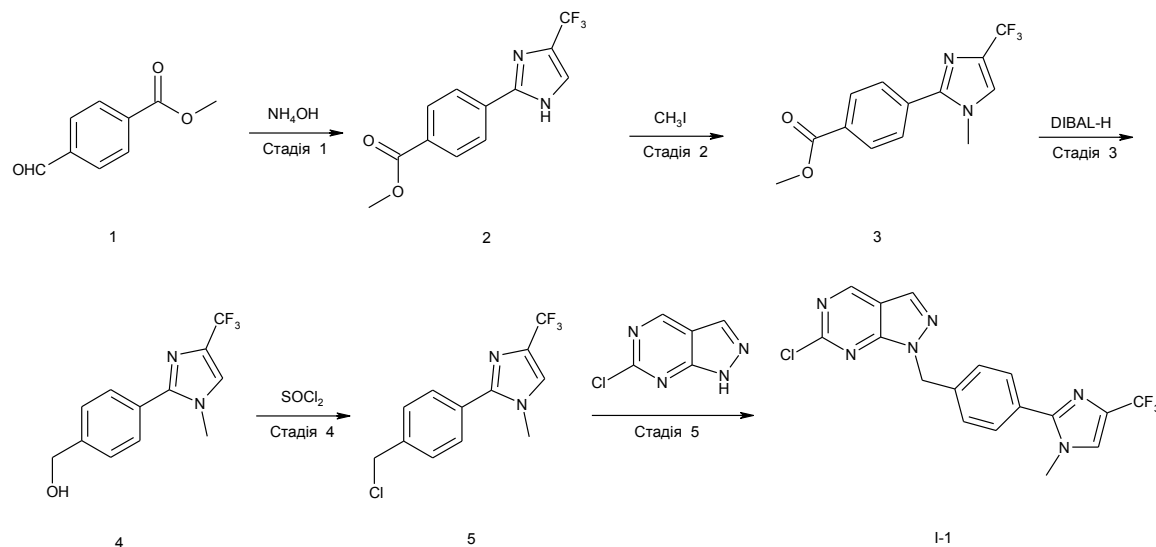
DEAD = діетилазодикарбоксилат

DIAD = диізопропілазодикарбоксилат

35 PS-TPP = трифенілфосфін на полістирольній основі

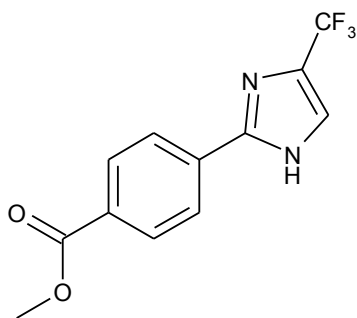
NBS = N-бромсукцинімід.

Отримання загального проміжного продукту I-1:



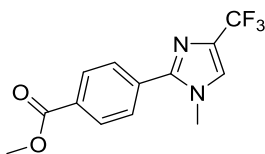
40

Стадія 1: Синтез метил 4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензоату:



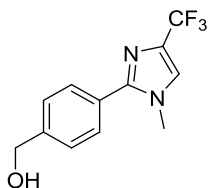
До суміші 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-ону (3,1 г, 11,49 ммоль) у воді (6 мл) додавали NaOAc (951,8 мг, 11,60 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °С протягом 1 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Потім до реакційної суміші при кімнатній температурі додавали розчин метил-4-формілбензоату (1,7 г, 10,34 ммоль) в MeOH (47 мл) і NH₄OH (11 мл). Через 40 хв реакційну суміш нагрівали до 100 °С і перемішували 2 години. Суміш гасили водою (50 мл), а потім екстрагували ЕА (100 мл × 2). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ (30 г), фільтрували й упарювали. Концентрований залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 20:1 до 5:1) з отриманням 1,9 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 271 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,12 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 8,01 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 3,93 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез метил 4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензоату:



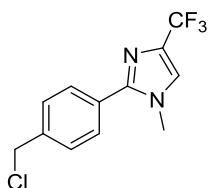
До розчину метил 4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензоату (1,9 г, 7,03 ммоль) в ТГФ при 0 °С (50 мл) додавали NaH (60% дисперсія) (338 мг, 8,44 ммоль) порціями протягом 5 хв. Після перемішування суміші при 0 °С протягом 30 хвилин до реакційної суміші по краплях протягом 2 хвилин додавали MeI (1,2 г, 8,44 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 3 годин, потім гасили крижаною водою (30 г). Отриманий розчин екстрагували ЕА (50 мл × 3) і об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄ (30 г), фільтрували і упарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ: ЕА = від 20:1 до 5:1) з отриманням 1,4 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 285 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,17 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез (4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу:



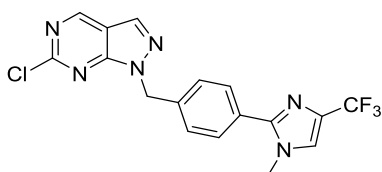
До розчину метил 4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензоату (1,4 г, 4,93 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °С, був доданий DIBAL-H (24 мл, 24,6 ммоль, 1 М в толуені) крізь шприц. Після додавання реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хвилин, а потім нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили крижаною водою (10 мл) і рН доводили до 5 за допомогою 1 н. розчину HCl. Отриману суміш екстрагували ЕА (50 мл × 2) і об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄ (30 г), фільтрували і упарювали у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 20:1 до 5:1) з отриманням 1,2 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 257 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,69 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

Стадія 4: Синтез 2-(4-(хлорметил)феніл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазолу:



5 До суміші (4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу (1,2 г, 4,68 ммоль) в DCE (40 мл) додавали SOCl_2 (1,7 г, 14,1 ммоль) однією порцією. Після додавання реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 20 хвилин, потім упарювали насухо з отриманням 1,28 г сирової зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 275, 277 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,04 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

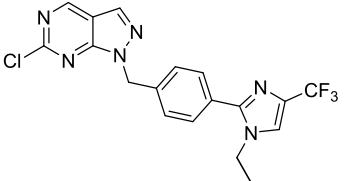
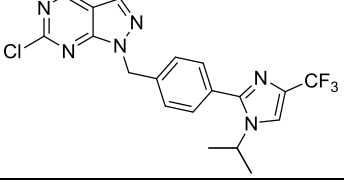
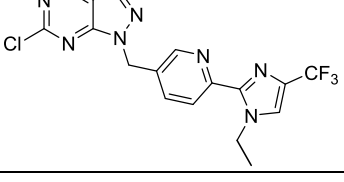
10 Стадія 5: Синтез 6-хлор-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-1):



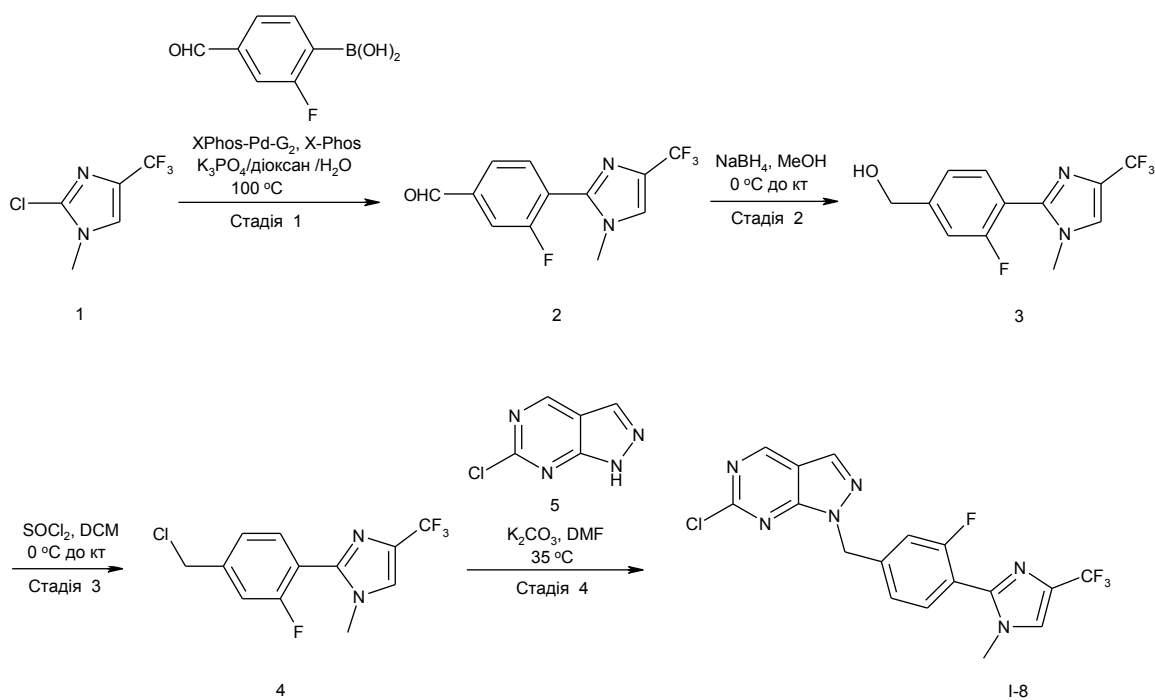
15 До розчину 2-(4-(хлорметил)феніл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазолу (1 г, 3,64 ммоль) в ДМФА (25 мл) додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (675 мг, 4,37 ммоль) і K_2CO_3 (1,26 г, 9,10 ммоль). Отриману суміш перемішували при 35 °C протягом 20 годин, потім гасили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (100 мл x 2). Об'єднану органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 (50 г), фільтрували і упарювали в вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 20:1 до 10:1) з отриманням 580 мг зазначеної в заголовку сполуки з невеликою кількістю її регіоізомера. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 393, 395 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,06 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).

25 Наступні проміжні продукти були отримані з відповідних гетероциклів і алкілюючих реагентів згідно зі способом отримання для I-1.

Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-2		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 407, 409 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (с, 1H), 7,60 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,81 (с, 3H).
I-3		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 421,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).
I-4		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 407 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,95 (с, 1H), 7,60 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 5,60 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,61 (с, 3H).

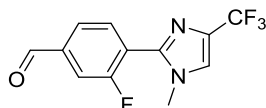
Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-5		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 407 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,07 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,04 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
I-6		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 421,00 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,13-8,21 (м, 1H), 7,54 (д, J = 7,48 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,74 (с, 2H), 4,44 (тд, J = 6,48, 12,96 Гц, 1H), 1,38 (д, J = 6,48 Гц, 6H).
I-7		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 408 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,07 (с, 1H), 8,65 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,81 (дд, J = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,63 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,45 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Отримання загального проміжного продукту I-8:



5

Стадія 1: Синтез 3-Фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензальдегіду:



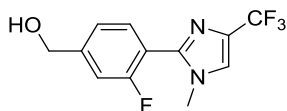
10

Розчин 2-хлор-1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазолу (1,00 г, 5,40 ммоль), (2-фтор-4-формілфеніл)боронової кислоти (1,00 г, 6,50 ммоль) і K₃PO₄ (3,40 г, 16,30 ммоль) в діоксані (20 мл) і H₂O (5 мл), дегазували аргонем протягом 5 хв. До отриманої реакційної суміші послідовно додавали Xphos-Pd-G₂ (0,42 г, 0,54 ммоль) і X-Phos (1,03 г, 2,10 ммоль), і реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 100 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували ЕА.

15

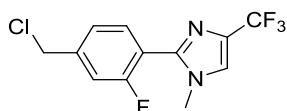
Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Отриману таким чином неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані, з отриманням 1,40 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 272,90 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,09 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83-7,94 (м, 3H), 3,66 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез (3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу:



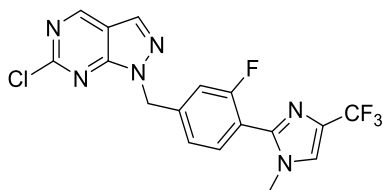
До охолодженого льодом розчину 3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензальдегіду (1,40 г, 5,14 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали NaBH₄ (0,293 г 7,70 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищену реакційну суміш розчиняли у воді та екстрагували ЕА. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 1,40 г зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували без додаткового очищення. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 274,85 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,99 (с, 1H), 7,54 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H), 5,46 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,60 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез 2-(4-(хлорметил)-2-фторфеніл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазолу:



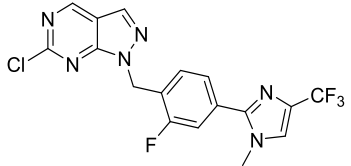
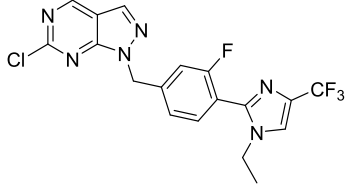
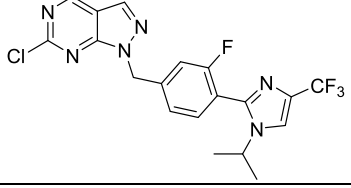
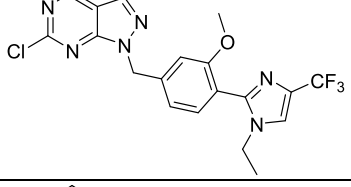
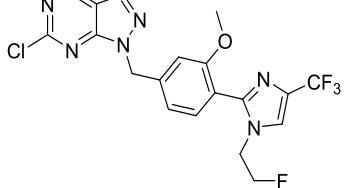
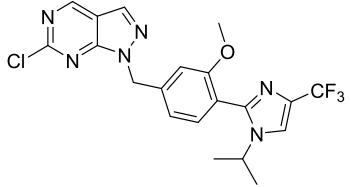
До охолоджуваного льодом розчину (3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу (1,40 г, 5,10 ммоль) в DCM (15 мл) додавали SOCl₂ (1,80 г, 15,0 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃ і екстрагували DCM. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 1,42 г зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували без додаткового очищення. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 292,85 (M+H)⁺.

Стадія 4: Синтез 6-хлор-1-(3-фтор-4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-8):

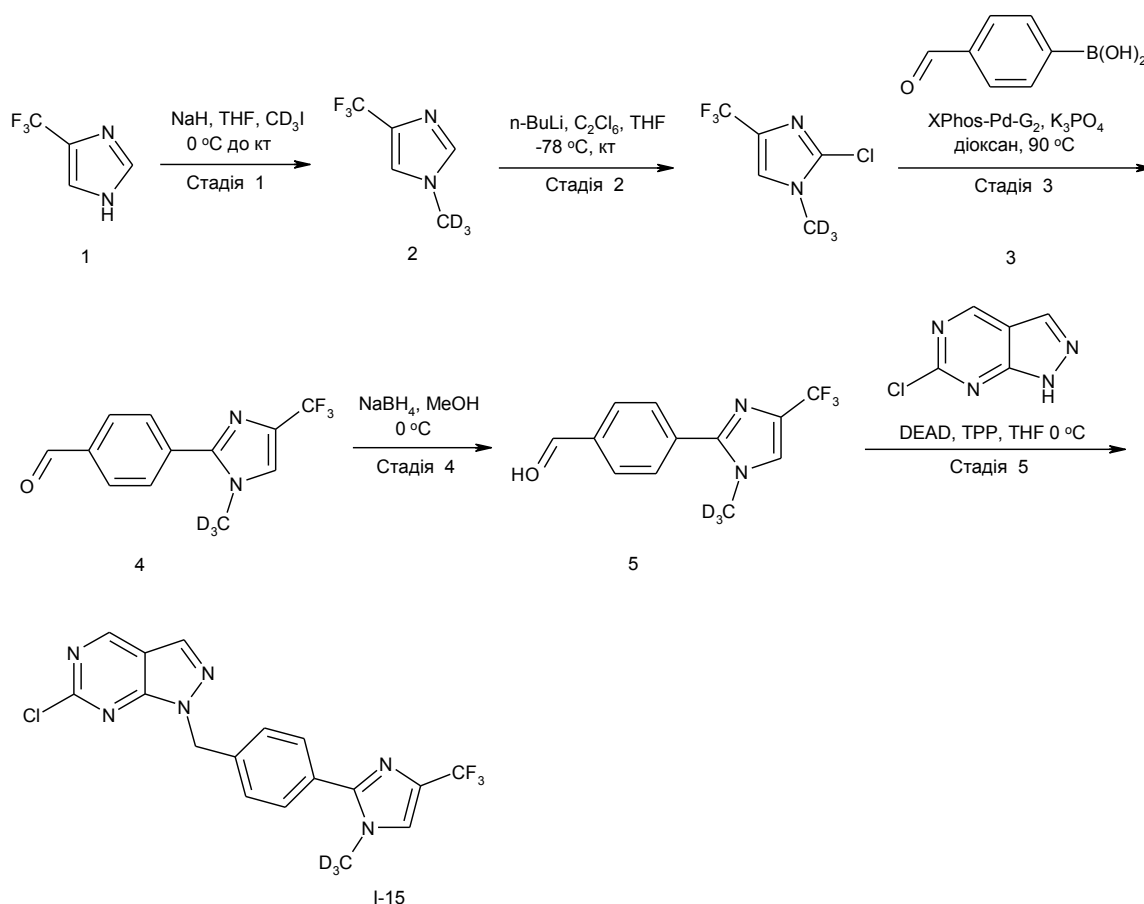


Розчин 2-(4-(хлорметил)-2-фторфеніл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазолу (1,41 г, 4,80 ммоль), 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину 5 (0,65 г, 4,20 ммоль) і K₂CO₃ (1,45 г, 10,50 ммоль) в ДМФА (12 мл) перемішували при 35 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою і екстрагували ЕА. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-15% ЕА в гексані, з отриманням 0,70 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 410,85 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,57 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,58 (с, 3H).

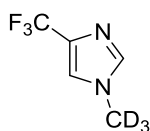
Наступний проміжний продукт був отриманий з відповідних альдегіду і алкілюючих реагентів згідно з процедурою для проміжного продукту I-8.

Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-9		PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 410,90 (M+H) ⁺ .
I-10		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 424,90 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,51-7,57 (м, 1H), 7,31 (д, J = 10,97 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 3,86 (к, J = 7,15 Гц, 2H), 1,25 (т, J = 6,98 Гц, 3H).
I-11		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 439,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,86 (с, 1H), 7,53 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,23 (м, 1H), 1,41 (д, J = 6,6 Гц, 6H).
I-12		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 437,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,29 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,81 (д, J = 7,48 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,70-3,76 (м, 2H), 1,21 (т, J = 6,98 Гц, 3H).
I-13		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 455,09 (M+H) ⁺ .
I-14		PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 450,85 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,31-9,34 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,28 (д, J = 7,48 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,80 (д, J = 7,48 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,10 (к, J = 4,99 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 1,30 (д, J = 6,48 Гц, 6H).

Отримання загального проміжного продукту I-15:



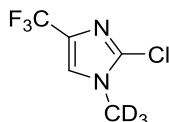
Стадія 1: Синтез 1-(Метил-d3)-4-(трифторметил)-1H-імідазолу:



5

До перемішаного розчину 4-(трифторметил)-1H-імідазолу (4,0 г, 29,4 ммоль) в сухому ТГФ (100 мл) при 0 °С додавали гідрид натрію (60% дисперсія, 1,294 г, 32,35 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім додавали йодметан-d3 (4,26 г, 29,4 ммоль) при 0 °С, і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 4 годин. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію (50 мл) і екстрагували ЕА (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та сушили під вакуумом. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (50-100% ЕА в н-гексані) з отриманням 3,0 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 154,45 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (с, 1H), 7,27 (с, 1H)

Стадія 2: Синтез 2-Хлор-1-(метил-d3)-4-(трифторметил)-1H-імідазолу:



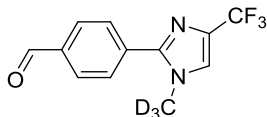
20

До перемішаного розчину 1-(метил-d3)-4-(трифторметил)-1H-імідазолу (2,70 г, 17,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °С додавали 2,5 М розчин н-бутиллітію в н-гексані (7 мл, 17,64 ммоль). Отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин, а потім обробляли гексахлоретаном (2,08 г, 8,82 ммоль). Через 1 годину реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, після чого перемішування продовжували ще 3 години. Після завершення реакції

25

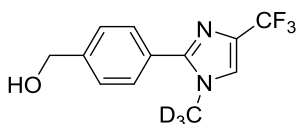
(під контролем ТШХ) реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію (25 мл) і екстрагували ЕА (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та упарювали під вакуумом. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі (30-100% ЕА в н-гексані) з отриманням 1,30 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 188,30 (M+H)⁺.

Стадія 3: Синтез 4-(1-(Метил-d3)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензальдегіду:



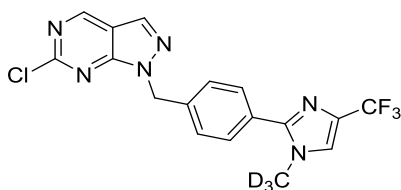
До розчину 2-хлор-1-(метил-d3)-4-(трифторметил)-1H-імідазолу (1,40 г, 7,49 ммоль) в 1,4-діоксані (60 мл) додавали X-Phos-Pd-G₂ каталізатор (0,294 г, 0,374 ммоль). Отриману суміш продували газоподібним аргоном протягом 10 хв, після чого додавали твердий K₃PO₄ (4,76 г, 22,5 ммоль) і (4-формілфеніл)боронову кислоту (2,24 г, 14,97 ммоль) з подальшим додатковим продуванням газоподібним аргоном ще 5 хв. Потім реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 16 годин. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) суміш розбавляли водою (60 мл) і ЕА (60 мл). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували ЕА (2 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі (0-30% ЕА в н-гексані) з отриманням 1,62 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 258,00 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,09 (с, 1H), 8,00 (д, J = 7,88 Гц, 2H), 7,86 (д, J = 7,88 Гц, 2H), 7,37 (с, 1H).

Стадія 4: Синтез (4-(1-(Метил-d3)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу:



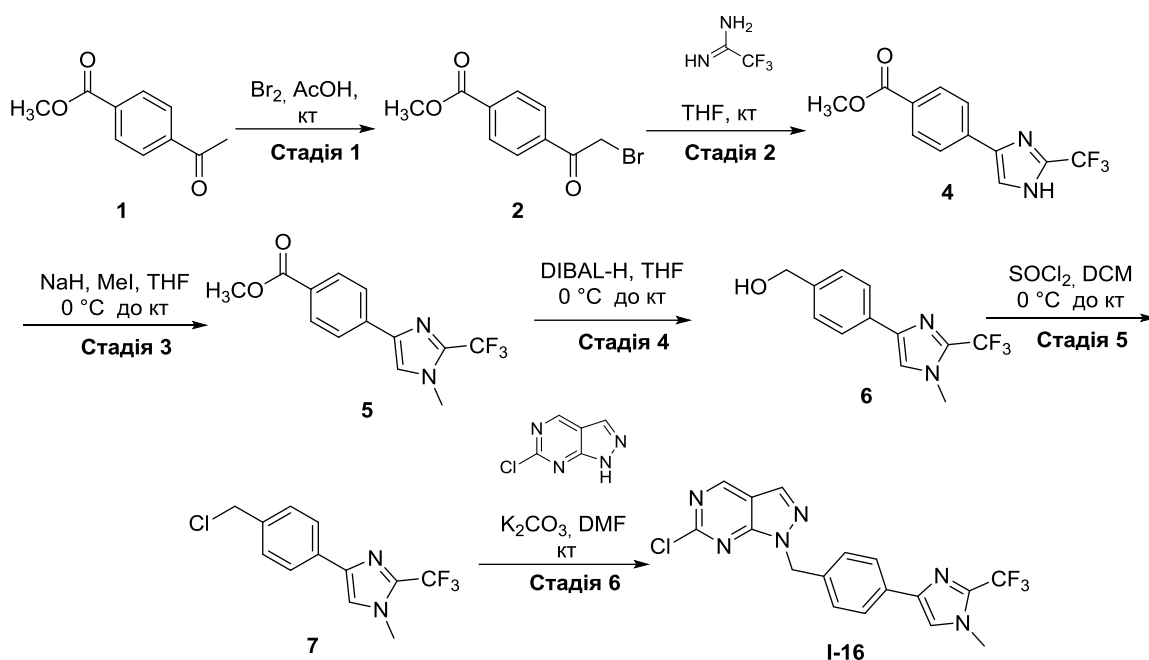
До перемішаного розчину 4-(1-(метил-d3)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензальдегіду (1,60 г, 6,23 ммоль) в метанолі (50 мл) при 0 °C додавали NaBH₄ (0,118 г, 3,11 ммоль). Після завершення реакції (під контролем ТШХ) суміш гасили крижаною водою (30 мл) і екстрагували 10% метанолом в DCM (4 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та упарювали під вакуумом. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі (0-60% ЕА в н-гексані) з отриманням 1,30 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 259,80 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,31 (с, 1H), 4,76 (с, 2H).

Стадія 5: Синтез 6-хлор-1-(4-(1-(метил-d3)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-15):

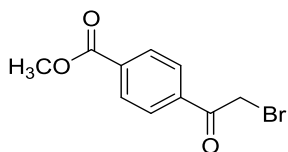


До суміші (4-(1-(метил-d3)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу (0,500 г, 1,930 ммоль) і 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину 7 (0,335 г, 2,181 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) при 0 °C додавали трифенілфосфін (0,657 г, 2,509 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 5 хвилин, а потім по краплях обробляли діетилазодикарбоксилатом (0,434 г, 2,509 ммоль). Суміш додатково перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) суміш розбавляли водою (30 мл) і екстрагували ЕА (3 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (3 × 30 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та упарювали під вакуумом. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі (0-3% метанол в DCM) з отриманням 0,400 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 396,00 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,05 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 7,82 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 5,69 (с, 2H).

Отримання загального проміжного продукту I-16:

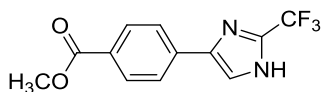


5 Стадія 1: Синтез метил 4-(2-бромацетил)бензоату:



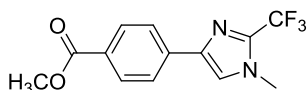
10 До перемішаного розчину метил 4-ацетилбензоату (5,00 г, 28,0 ммоль) в AcOH (40 мл) по краплях додавали Br₂ (1,00 мл, 19,6 ммоль) в AcOH (10 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш виливали в крижану воду (100 мл), і отриману тверду речовину фільтрували і сушили. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 5-7% ЕА в гексані, з отриманням 3,50 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 278,95 (M+Na)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,04 - 8,15 (м, 4H), 5,00 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез метил 4-(2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)бензоату:



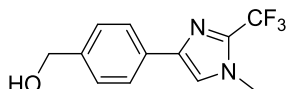
20 До перемішаного розчину 2,2,2-трифторацетимідаміду (4,37 г, 39,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали метил 4-(2-бромацетил)бензоат (2,00 г, 7,80 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли ЕА (20 мл) і промивали сольовим розчином (2 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-15% ЕА в гексані, з отриманням 0,81 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 270,90 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,89 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 (с, 4H), 3,86 (с, 3H).

30 Стадія 3: Синтез метил 4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)бензоату:



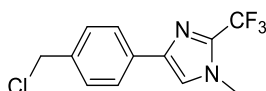
До перемішаного розчину метил 4-(2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)бензоату (0,80 г, 2,9 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С додавали NaH (60% дисперсія в мінеральному маслі, 0,178 г, 4,40 ммоль) порціями, і реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 15 хв. До отриманої реакційної суміші додавали метилйодид (0,624 г, 4,40 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили крижаною водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2× 30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (2 × 30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 0,80 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 284,95 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12-8,17 (м, 1H), 7,96-8,02 (м, 2H), 7,88-7,94 (м, 2H), 3,86 (с, 6H).

Стадія 4: Синтез 4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)феніл)метанолу:



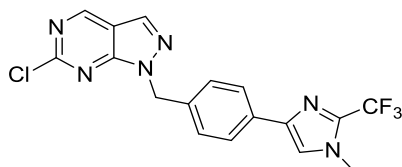
До перемішаного розчину метил 4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)бензоату (0,80 г, 2,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С додавали DIBAL-H (1M в толуені, 5,63 мл, 5,63 ммоль) по краплях, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили 2 н. HCl (20 мл) і екстрагували ЕА (2 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 0,65 г зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували в подальших реакціях без додаткового очищення. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 256,85 (M+H)⁺.

Стадія 5: Синтез 4-(4-(хлорметил)феніл)-1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазолу:



До перемішаного розчину 4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)феніл)метанолу (0,65 г, 2,5 ммоль) в DCM (10 мл) при 0 °С додавали SOCl₂ (0,27 мл, 3,80 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли DCM (50 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO₃ (3 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 0,65 г зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували в подальших реакціях без додаткового очищення. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 274,90 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 (с, 1H), 7,77 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).

Стадія 6: Синтез 6-хлор-1-(4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-16):

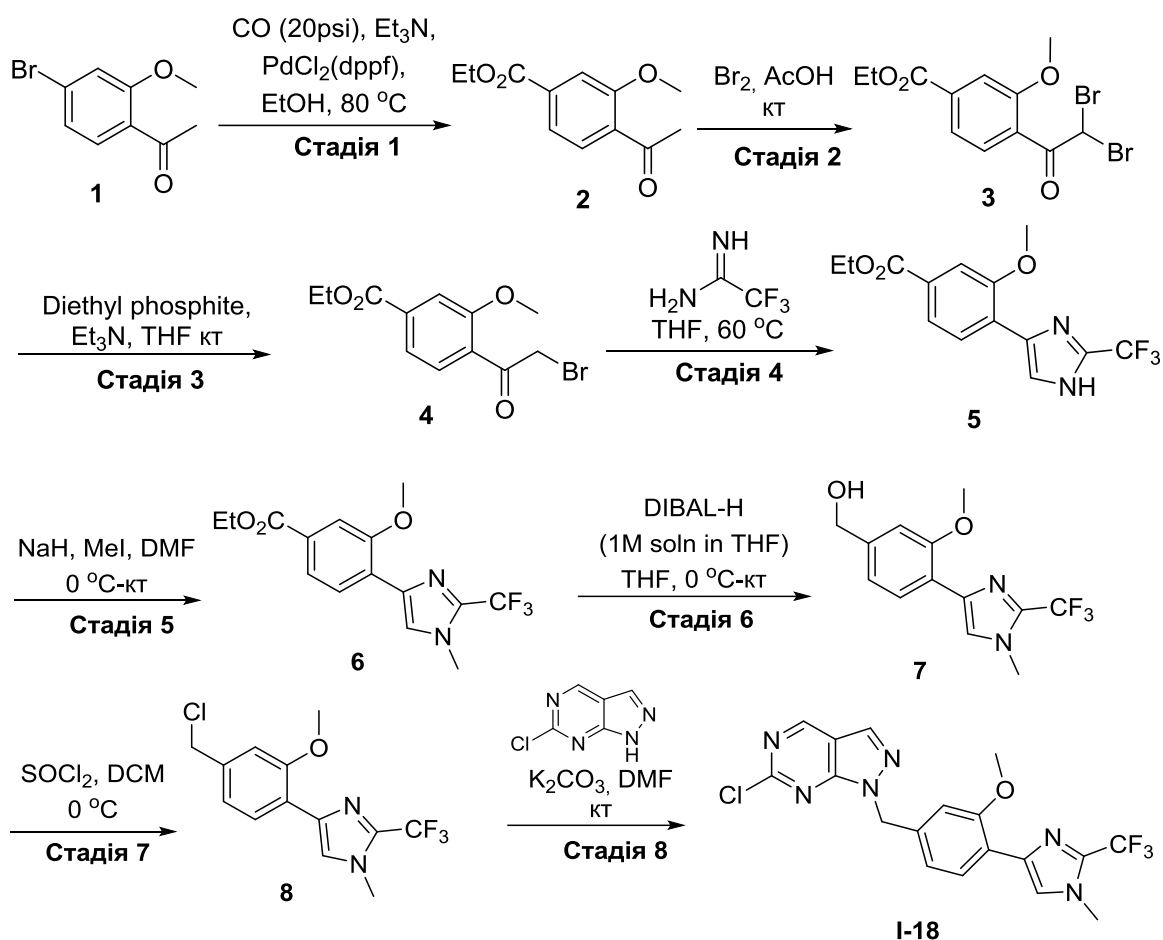


До перемішаного розчину 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (0,40 г, 2,5 ммоль) в ДМФА (10 мл) додавали K₂CO₃ (0,517 г, 3,70 ммоль) однією порцією. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі додавали 4-(4-(хлорметил)феніл)-1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол (0,638 г, 2,30 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш виливали в крижану воду (50 мл) і екстрагували ЕА (2× 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в гексані, з отриманням 0,15 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 392,95 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,72 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,63 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

Наступний проміжний продукт був отриманий з відповідних реагентів згідно з процедурою для проміжного продукту I-16.

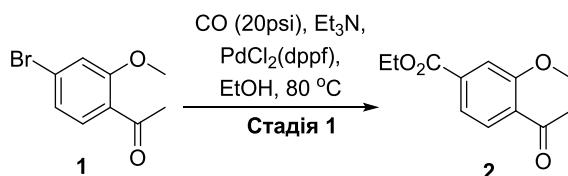
Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-17		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 421,00 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,30 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,76 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,63 (с, 2H), 4,56 (тд, J = 6,48, 12,96 Гц, 1H), 1,48 (д, J = 6,48 Гц, 6H).

5 Отримання загального проміжного продукту I-18:



10

Стадія 1: Синтез етил 4-ацетил-3-метоксибензоату:



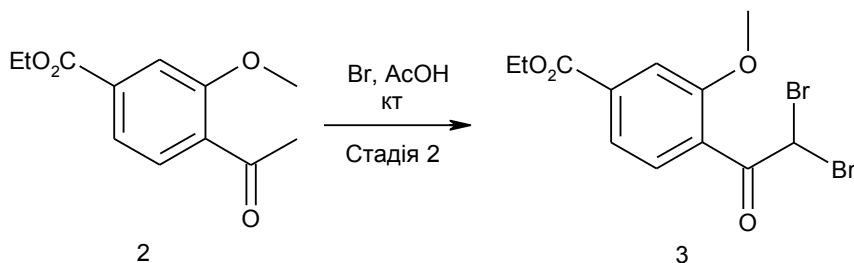
15

До перемішаного розчину 1-(4-бром-2-метоксифеніл)етан-1-ону 1 (3,00 г, 13,1 ммоль) в етанолі (60 мл) додавали триетиламін (3,67 мл, 26,2 ммоль) і суміш дегазували аргонм протягом 10 хв. До реакційної суміші додавали PdCl₂(dppf) (0,957 г, 0,131 ммоль) при кімнатній температурі, й отриману суміш нагрівали при 80 °C в атмосфері монооксиду вуглецю (тиск 20 фунтів на квадратний дюйм) протягом 3 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ.

Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,50 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 223,00 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72-7,76 (м, 1H), 7,64-7,70 (м, 2H), 4,42 (дк, J = 3,99, 7,15 Гц, 2H), 4,00 (шир. с, 1H), 3,99 (с, 2H), 2,65 (с, 1H), 2,64 (с, 2H), 1,43 (дт, J = 3,99, 6,98 Гц, 3H).

5

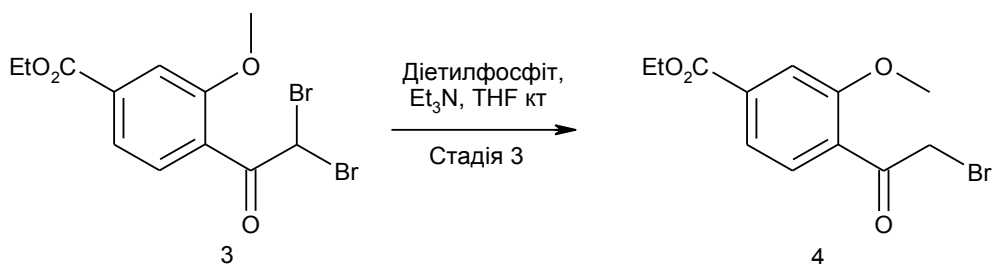
Стадія 2: Синтез етил 4-(2,2-дибромацетил)-3-метоксибензоату:



До перемішаного розчину етил 4-ацетил-3-метоксибензоату 2 (1,00 г, 4,50 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) додавали бром (0,16 мл, 3,153 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 3 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищений залишок розбавляли водою (30 мл) і ЕА (50 мл), а потім нейтралізували насиченим розчином Na₂CO₃. Органічний шар промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,20 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,48 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,41 (к, J = 7,15 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,42 (т, J = 6,98 Гц, 3H).

Стадія 3: Синтез етил 4-(2-бромацетил)-3-метоксибензоату:

20

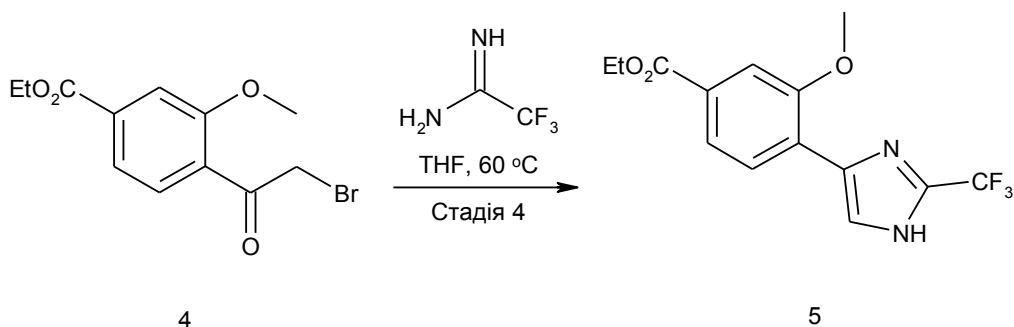


До перемішаного розчину етил 4 (2,2-дибромацетил)-3-метоксибензоату 3 (1,20 г, 3,17 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали триетиламін (0,44 мл, 3,17 ммоль) і діетилфосфіт (0,433 мл, 3,166 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 3 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли ЕА (30 мл) і промивали сольовим розчином (3 × 10 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-15% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,900 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 300,80 (M)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,41 (к, J = 7,15 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 1,42 (т, J = 6,98 Гц, 3H).

25

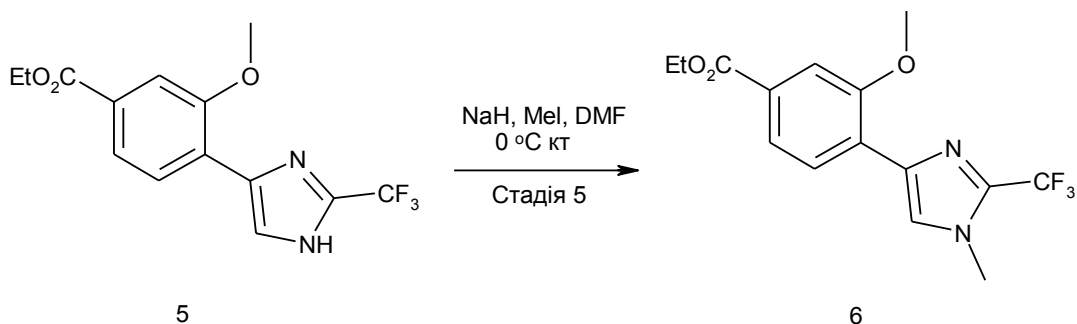
30

Стадія 4: Синтез етил 3-метокси-4-(2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)бензоату:



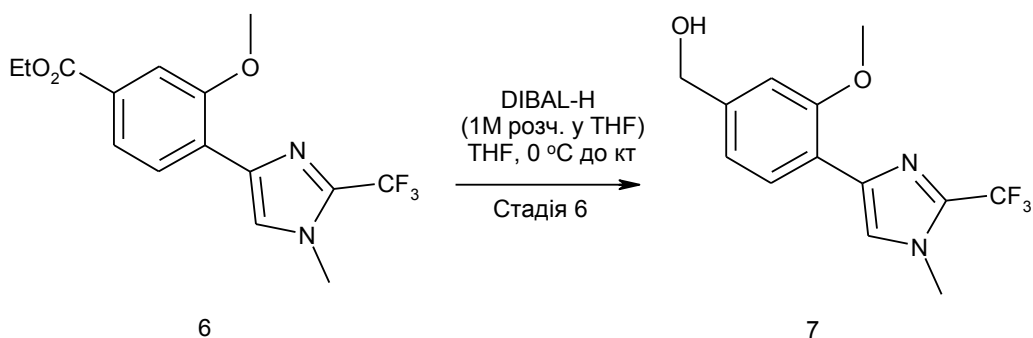
До перемішаного розчину етил 4-(2-бромацетил)-3-метоксибензоату 4 (0,900 г, 3,00 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали 2,2,2-трифторацетимідамід (1,68 г, 15,0 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли ЕА (50 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (2 × 30 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 20-30% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,300 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 315,10 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,82 (уш. с, 1H), 8,17 (д, $J = 7,48$ Гц, 1H), 7,92 (уш. с, 1H), 7,64 (д, $J = 7,98$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 4,33 (к, $J = 7,31$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 1,34 (т, $J = 6,98$ Гц, 3H).

Стадія 5: Синтез етил 3-метокси-4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)бензоату:



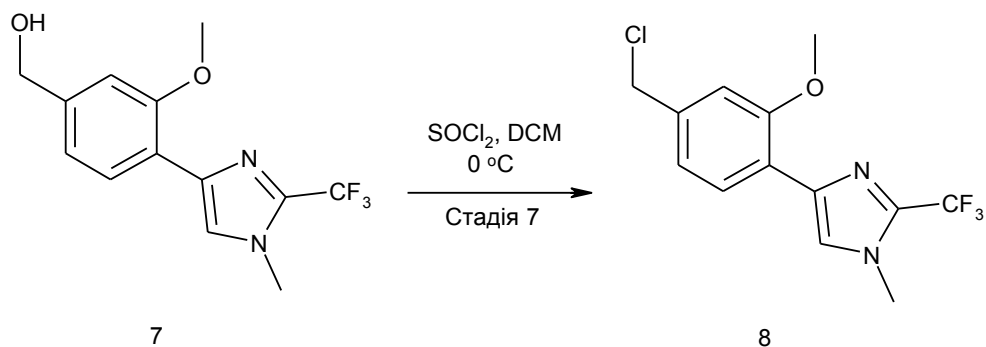
До перемішаного розчину етил 3-метокси-4-(2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)бензоату 5 (0,300 г, 0,955 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0 °С додавали 60% дисперсію гідриду натрію в олії (0,057 г, 1,43 ммоль) і метилйодид (0,089 мл, 1,43 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш виливали в крижану воду (50 мл) і екстрагували ЕА (2 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-15% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,240 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 328,90 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14 (д, $J = 8,48$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,64 (дд, $J = 1,50$, 7,98 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 4,33 (к, $J = 7,15$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 1,33 (т, $J = 7,23$ Гц, 3H).

Стадія 6: Синтез (3-метокси-4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)феніл)метанолу:



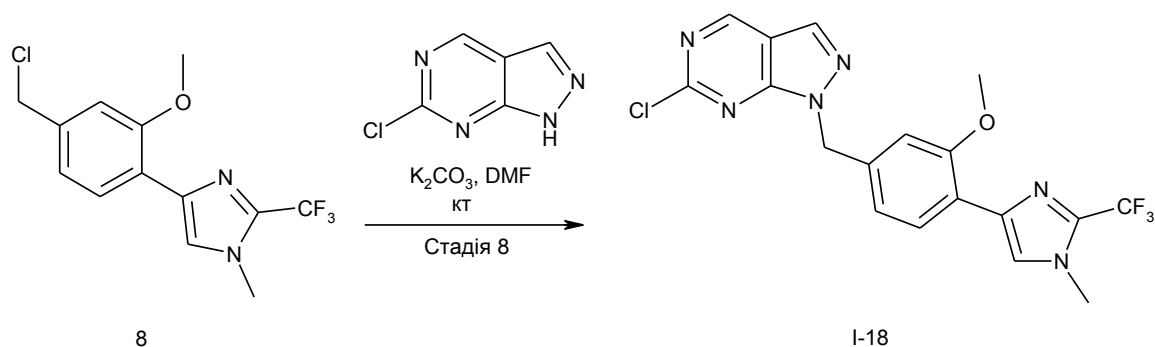
До перемішаного розчину етил 3-метокси-4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)бензоату 6 (0,320 г, 0,975 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) при 0 °С додавали DIBAL-H (1М розчин у толуені, 1,46 мл, 1,46 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили 1 н. НСІ (20 мл) і екстрагували ЕА (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,260 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 287,30 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (д, J = 7,83 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,95 (д, J = 7,82 Гц, 1H), 5,21 (т, J = 4,89 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 4,89 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,84 (с, 3H).

Стадія 7: Синтез 4-(4-(хлорметил)-2-метоксифеніл)-1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазолу:



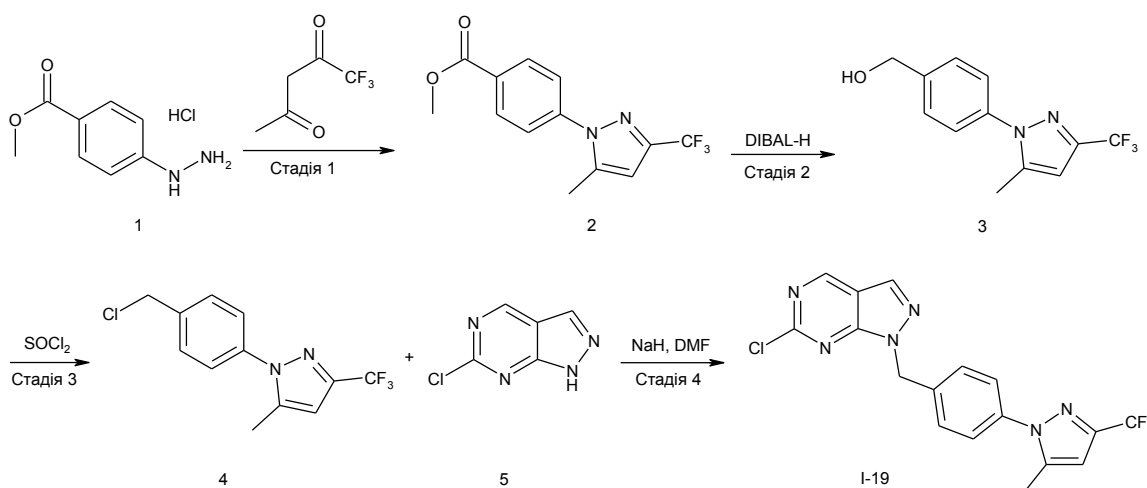
До перемішаного розчину (3-метокси-4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)феніл)метанолу 7 (0,260 г, 0,909 ммоль) в DCM (10 мл) при 0 °С додавали тіонілхлорид (0,065 мл, 0,91 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли DCM (20 мл) і промивали насиченим розчином Na₂CO₃ (3 × 20 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,260 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 304,80 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,08 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,85 (с, 3H).

Стадія 8: Синтез 6-хлор-1-(3-метокси-4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-18):

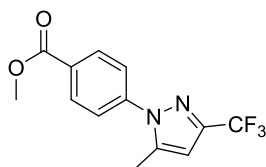


До перемішаного розчину 4-(4-(хлорметил)-2-метоксифеніл)-1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазолу 8 (0,250 г, 0,822 ммоль) в ДМФА (5 мл) додавали калій карбонат (0,170 г, 1,23 ммоль) і 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,126 г, 0,822 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 16 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш виливали в крижану воду (30 мл) і екстрагували ЕА (2 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (2 × 30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 30-50% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,150 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 423,00 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,31 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,92 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,82 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).

Отримання загального проміжного продукту І-19:

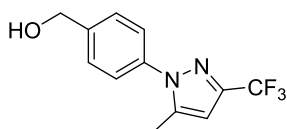


Стадія 1: Синтез метил 4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензоату:



До розчину гідрохлориду метил 4-гідразинілбензоату (1,0 г, 4,92 ммоль) і 1,1,1-трифторпентан-2,4-діону (758 мг, 4,92 ммоль) в HFIP (5 мл), охолоджену до 0 °C додавали розчин TEA (994 мг, 9,84 ммоль) в HFIP (3 мл) по краплях протягом 5 хв. Після додавання отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім гасили водою (20 мл) і екстрагували DCM (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили безводним Na₂SO₄ (30 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (ЕА:п-Гекс = 1:20) з отриманням 1,1 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 285 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,50 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

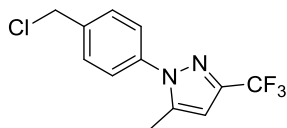
Стадія 2: Синтез (4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)метанолу:



До розчину метил 4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензоату (1,0 г, 3,52 ммоль) в сухому ТГФ (20 мл) при 0 °C додавали DIBAL-H (10,5 мл, 10,56 ммоль, 1 М в толуені) протягом 10 хв. Після додавання реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl (20 мл),

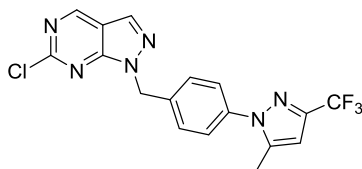
екстрагували ЕА (100 мл х 3). Об'єднані органічні шари сушили безводним Na_2SO_4 (50 г), фільтрували та упарювали. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 20:1 до 10:1) з отриманням 1,1 г зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,49 (м, 4H), 6,46 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (уш. с, 1H).

5 Стадія 3: Синтез 1-(4-(хлорметил)феніл)-5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразолу:



10 До розчину (4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)метанола (0,82 г, 3,20 ммоль) в DCE (20 мл) додавали SOCl_2 (1,14 г, 9,61 ммоль) за одну порцію. Після перемішування реакційної суміші при 50 °C протягом 30 хв суміш охолоджували до 0 °C і гасили водою (10 мл). Отриманий розчин нейтралізували насиченим розчином NaHCO_3 (водн.) та екстрагували DCM (3 x 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 (50 г), фільтрували і упарювали досуха з отриманням 480 мг сирого продукту, який використовували безпосередньо в наступній стадії. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 275 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,53 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,47 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

15 Стадія 4: Синтез 6-хлор-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-19):



20

До розчину 1-(4-(хлорметил)феніл)-5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразолу (0,48 г, 1,75 ммоль) в ДМФА (8 мл) додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,27 г, 1,75 ммоль) і K_2CO_3 (0,60 г, 4,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (50 мл х 3). Об'єднаний органічний шар сушили безводним Na_2SO_4 (30 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 20:1 до 10:1) з отриманням 370 мг зазначеної в заголовку продукту з невеликою кількістю регіоізомера. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 393,395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,06 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,44 (с, 1H), 5,70 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).

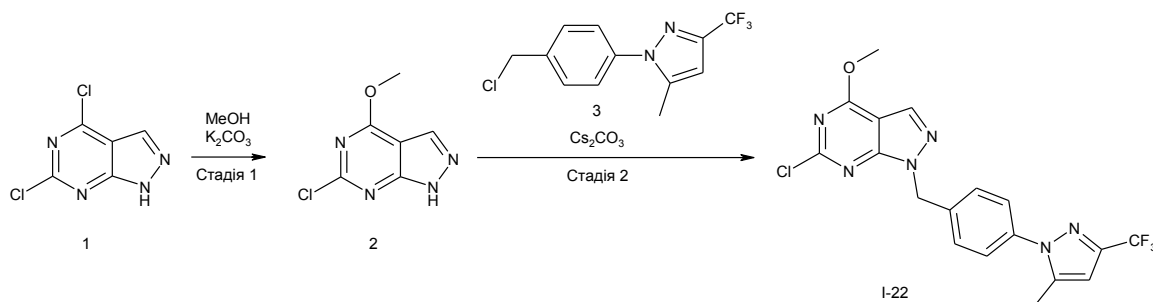
30

Наступні загальні проміжні продукти були отримані згідно з процедурою I-19 з відповідних реагентів:

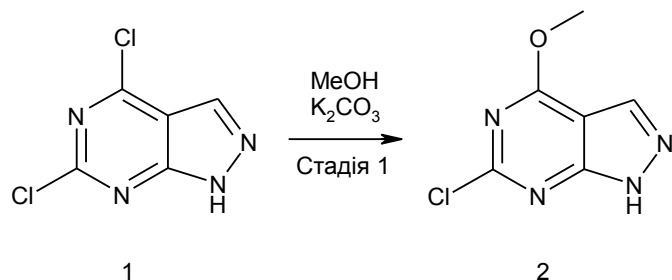
Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-20		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 421,00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9,33 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,41-7,53 (м, 4H), 6,81 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 2,94 (тд, J = 6,73, 13,46 Гц, 1H), 1,12 (д, J = 6,98 Гц, 6H).
I-21		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 445,00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9,33 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,21-7,27 (м, 1H), 6,52-6,56 (м, 1H), 6,28 (д, J = 3,49 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H).

35

Отримання загального проміжного продукту I-22:



Стадія 1: Синтез 6-хлор-4-метокси-1H-піразоло[3,4-d]піримідину:

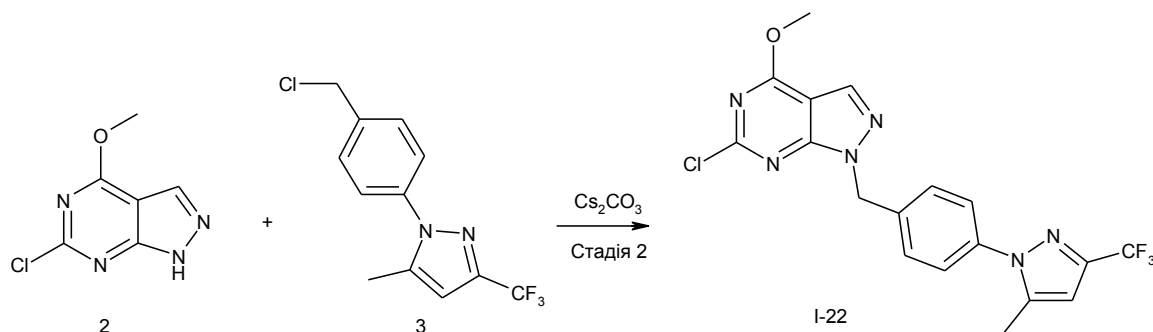


5

До розчину 4,6-дихлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину 1 (330 мг, 1,74 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали карбонат калію (240 мг, 1,74 ммоль). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 24 год реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію (30 мл) і екстрагували ЕА (20 мл x 3). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: ЕА/n-hex = 1/10) з отриманням 120 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 185 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,69 (уш. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,19 (с, 3H).

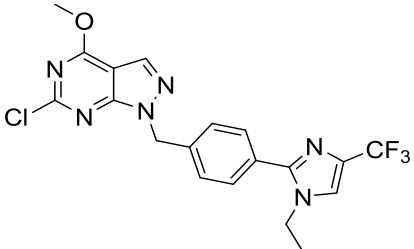
Стадія 2: Синтез 6-хлор-4-метокси-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-22):

15

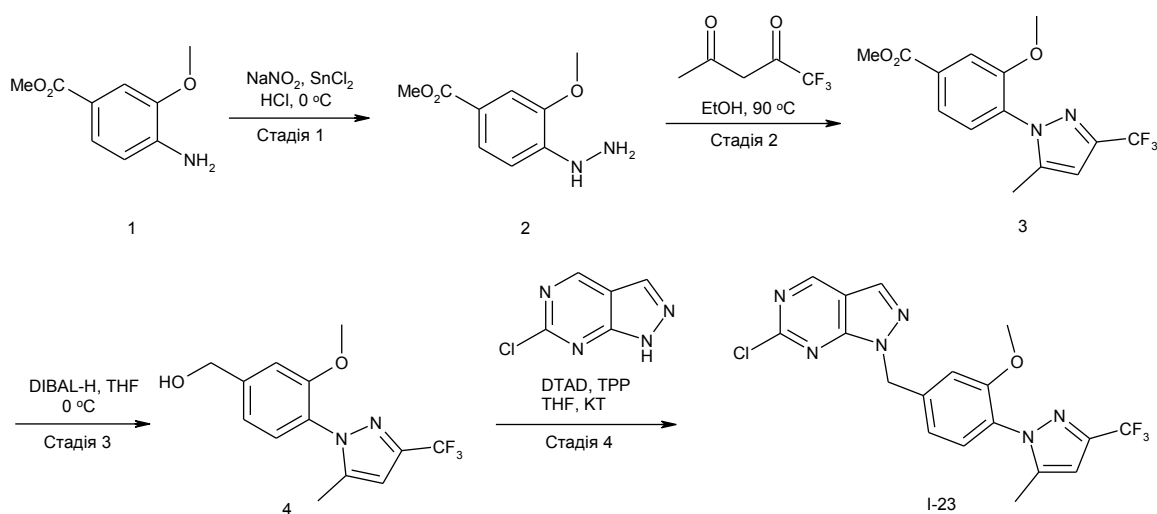


Сполуку синтезували відповідно до процедури отримання загального проміжного продукту I-19. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 423 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (с, 1H), 7,45 (м, 4H), 6,44 (с, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

Наступний загальний проміжний продукт був отриманий згідно з процедурою I-22 з відповідних реагентів:

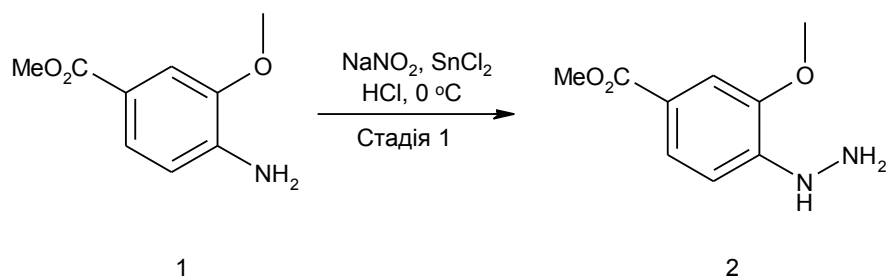
Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-22b		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 437 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,97 (с, 1H), 7,47 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,96 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,34 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Отримання загального проміжного продукту I-23:



5

Стадія 1: Синтез метил 4-гідразинейл-3-метоксибензоату:



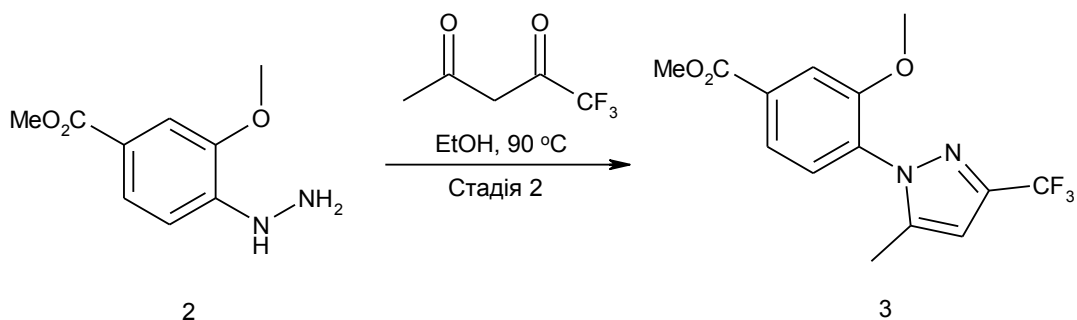
10

До перемішаного розчину метил 4-аміно-3-метоксибензоату 1 (5,0 г, 27,6 ммоль) в конц. HCl (55 мл) при -10 °C по краплях додавали водний розчин NaNO₂ (1,99 г, 29,0 ммоль) у воді (5 мл). До отриманої реакційної суміші по краплях додавали розчин SnCl₂ (26,0 г, 138 ммоль) в конц. HCl (35 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення отриману тверду речовину фільтрували і сушили при зниженому тиску. Неочищену сполуку промивали діетиловим етером (50 мл), фільтрували і сушили при зниженому тиску з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (8,0 г), яку використовували в наступній стадії без очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,43 (уш. с, 2H), 7,95-8,40 (м, 1H), 7,57 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H).

15

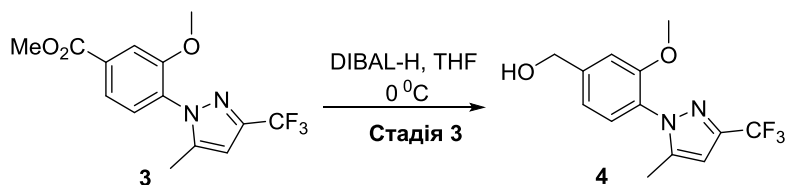
20

Стадія 2: Синтез метил 3-метокси-4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензоату:



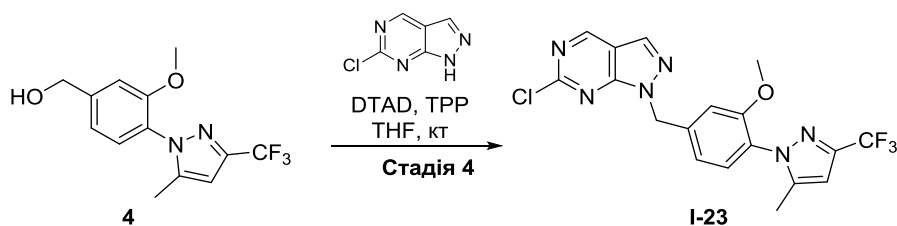
Перемішуваний розчин метил 4-гідразин-3-метоксибензоату 2 (2,0 г, 12,98 ммоль) і 1,1,1-трифторпентан-2,4-діону (6,09 г, 25,97 ммоль) в етанолі (20 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,5 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 315,05 (M+H)⁺.

Стадія 3: Синтез (3-метокси-4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)метанолю:



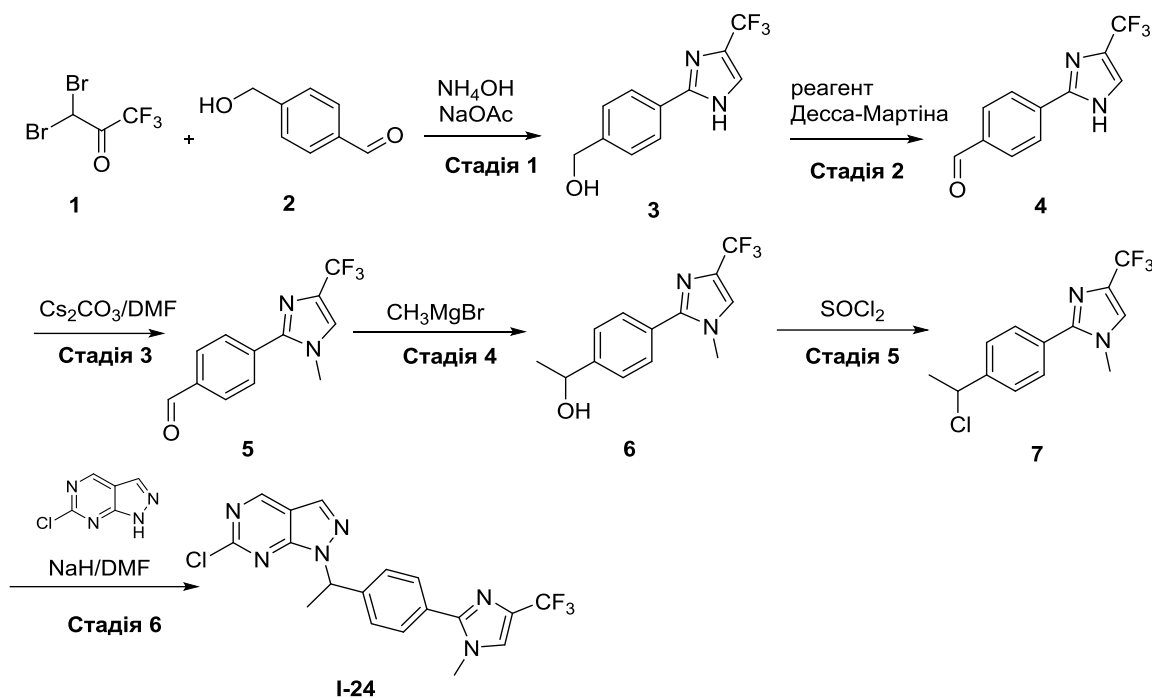
До перемішаного розчину метил 3-метокси-4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензоату 3 (2,5 г, 7,96 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °С, по краплях додавали DIBAL-H (16 мл, 15,9 ммоль, 1,0 М розчин в ТГФ). Отриману суміш перемішували протягом 2 год при 0 °С, і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили 1 н. НСІ (4 мл) при 0 °С і екстрагували ЕА (100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску, отримуючи неочищений 4 (1,5 г). Неочищений продукт використовували без очищення. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 287,45 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,31 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,05 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,40 (уш. с, 1H), 4,59 (уш. с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

Стадія 4: Синтез 6-хлор-1-(3-метокси-4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-23):

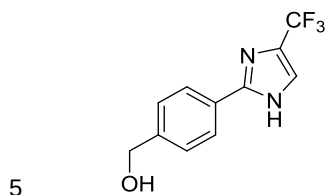


До охолодженого льодом розчину (3-метокси-4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)метанолю 4 (1,0 г, 3,494 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,486 г, 3,144 ммоль), DTAD (1,20 г, 5,240 ммоль) і TPP (2,747 г, 10,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (30 мл) і екстрагували ЕА (3× 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-40% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,0 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 423 (M+H)⁺.

Отримання загального проміжного продукту I-24:

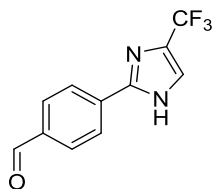


Стадія 1: Синтез 4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу:



Розчин 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-ону (1,0 г, 7,3 ммоль) і NaOAc (533,5 мг, 8,1 ммоль) в H₂O (7,3 мл) перемішували при 100 °C протягом 1 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °C і протягом 10 хв додавали розчин 4-(гідроксиметил)бензальдегіду (2,18 г, 8,08 ммоль) і NH₄OH (9,3 мл) в MeOH (37 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Отриману суміш упарювали при зниженому тиску для видалення більшої частини розчинника. До концентрованого залишку додавали воду (20 мл) і суміш екстрагували EA (100 мл × 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ (50 г), фільтрували та упарювали досуха в вакуумі. Отриманий неочищений продукт суспендували в DCM (30 мл), збирали фільтруванням і сушили в вакуумі з отриманням 1,1 г зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,66 (с, 2H).

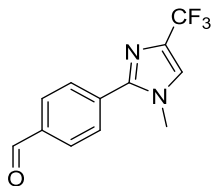
Стадія 2: Синтез 4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензальдегіду:



До розчину 4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу (1 г, 4,1 ммоль) в EA (80 мл) додавали реагент Десс-Мартіна (2,6 г, 6,2 ммоль) порціями при 0 °C протягом 5 хв. Після додавання реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Отриману суспензію фільтрували, і осад на фільтрі промивали EA (20 мл). Фільтрат промивали насиченим водним розчином NH₄Cl (20 мл), сушили безводним Na₂SO₄ (20 г), фільтрували і упарювали у вакуумі. Концентрований залишок очищали хроматографією на

силікагелі (PE:EA = від 20:1 до 5:1) з отриманням 0,9 г зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 10,04 (с, 1H), 8,12 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,03 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,74 (с, 1H).

Стадія 3: Синтез 4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензальдегіду:



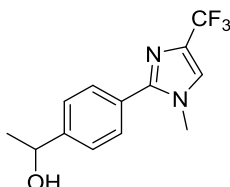
5

До розчину 4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензальдегіду (0,9 г, 3,8 ммоль) в ДМФА (40 мл) при кімнатній температурі додавали Cs_2CO_3 (3,7 г, 11,2 ммоль) і MeI (1,1 г, 7,5 ммоль) за одну порцію. Після перемішування реакційної суміші при температурі навколишнього середовища протягом 1 години реакцію гасили водою (100 мл) і екстрагували EA (100 мл $\times$ 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (50 мл $\times$ 2), сушили безводним Na_2SO_4 (50 г) та упарювали в вакуумі. Концентрований залишок очищали хроматографією на силікагелі (PE: EA = від 20:1 до 5:1) з отриманням 0,8 г зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,09 (с, 1H), 8,00 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,86 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 3,85 (с, 3H).

10

15

Стадія 4: Синтез 1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)етан-1-ол:

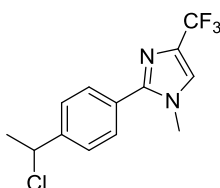


До розчину 4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензальдегіду (0,8 г, 3,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали CH_3MgBr (4,7 мл, 4,7 ммоль, 1 М в THF) по краплях протягом 10 хвилин при 0 °C. Після додавання реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 години, а потім гасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl (20 мл). Отриману суміш екстрагували EA (100 мл $\times$ 2), і об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 (30 г) і упарювали в вакуумі з отриманням 0,9 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,60 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,31 (с, 1H), 4,97 (к, $J = 6,3$, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,52 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H).

20

25

Стадія 5: Синтез 2-(4-(1-хлоретил)феніл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазолу:



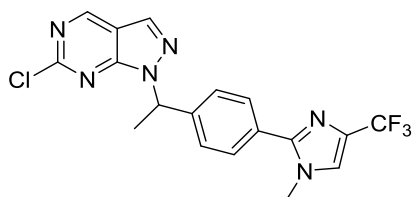
30

До розчину 1-(4-(1-метил-4 (трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)етан-1-олу (570 мг, 2,1 ммоль) в DCE (20 мл) додавали SOCl_2 (753,8 мг, 6,3 ммоль) однією порцією. Після додавання реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1 години, а потім упарювали насухо в вакуумі. Залишок розчиняли в EA (100 мл), а потім обробляли насиченим розчином NaHCO_3 . Після розділення органічний шар сушили безводним Na_2SO_4 (30 г) та упарювали в вакуумі. Концентрований неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (PE: EA = 20:1) з отриманням 330 мг зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,64 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 5,13 (к, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 1,87 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

35

40

Стадія 6: Синтез 6-хлор-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-24):

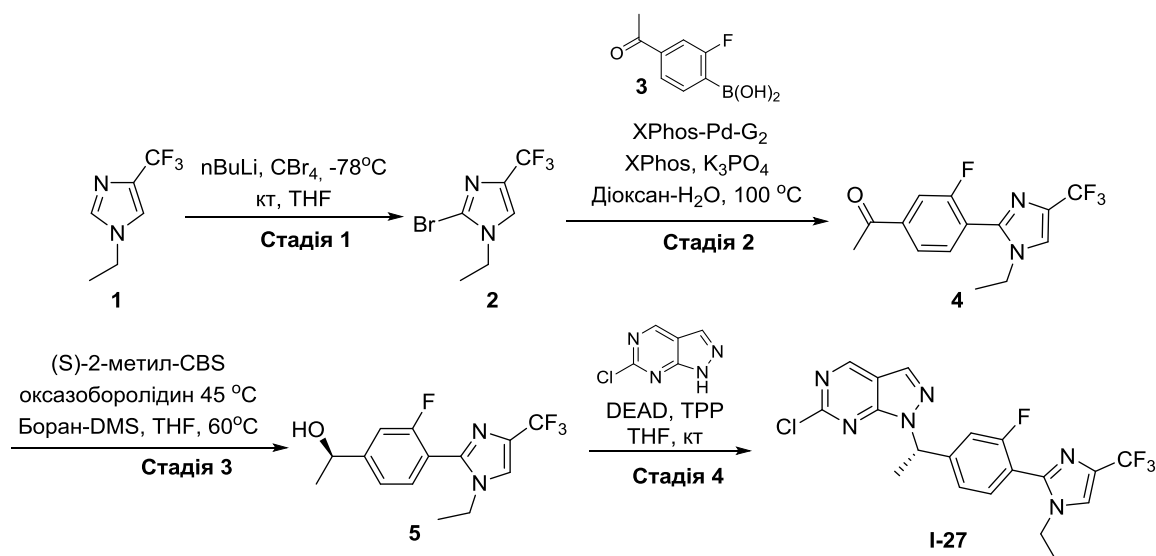


До розчину 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (321,2 мг, 2,1 ммоль) в ДМФА (14 мл) додавали 2-(4-(1-хлоретил)феніл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол (400 мг, 1,4 ммоль) і K₂CO₃ (574,5 мг, 4,2 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували при 65 °С протягом ночі, потім гасили водою (30 мл) і екстрагували ЕА (50 мл × 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (20 мл × 2), сушили над безводним Na₂SO₄ (30 г), фільтрували і упарювали досуха в вакуумі. Концентрований залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 5:1 до 3:1) з отриманням 40 мг зазначеної в заголовку сполуки. Її регіоізомер був отриманий як основний продукт після очищення. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,03 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,50-7,64 (м, 4H), 7,29 (с, 1H), 6,26 (к, J = 7,2, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,04 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

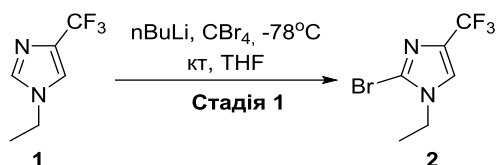
Наступні загальні проміжні продукти були отримані згідно з процедурою I-24 з відповідних реагентів:

Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-25		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,05 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,90 (с, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,45 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
I-26		PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 439,29 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,31 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,10 (д, J = 0,98 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 7,83 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 0,98, 11,25 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 1,47, 7,83 Гц, 1H), 6,30 (к, J = 7,17 Гц, 1H), 3,85 (к, J = 7,17 Гц, 2H), 1,95 (д, J = 6,85 Гц, 3H), 1,25 (т, J = 7,34 Гц, 3H).

Отримання загального проміжного продукту I-27:

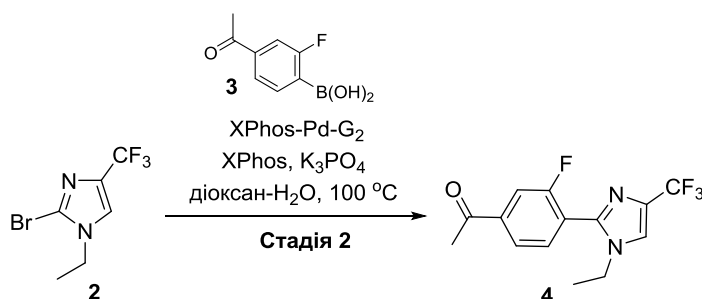


Стадія 1: Синтез 2-бром-1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазолу:



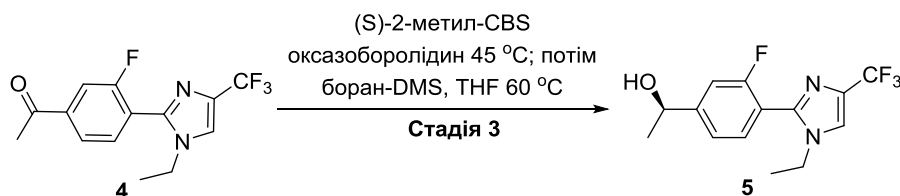
До перемішаного розчину 1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазолу 1 (12,0 г, 73,2 ммоль) в ТГФ (75 мл) при -78 °С додавали n-BuLi (1,6 М в гексані, 68,5 мл, 110 ммоль) по краплях. Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78 °С, а потім обробляли розчином CBr₄ (36,3 г, 109,75 ммоль) в сухому ТГФ (75 мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та потім перемішували протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl і екстрагували ЕА (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи 0-10% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (8,00 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 4,01 (к, J = 7,34 Гц, 2H), 1,33 (т, J = 7,34 Гц, 3H).

Стадія 2: Синтез 1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторфеніл)етан-1-ону:



До перемішаного розчину 2-бром-1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазолу 2 (1,80 г, 7,44 ммоль) в діоксані:H₂O (8:2 мл) додавали K₃PO₄ (3,94 г, 18,6 ммоль) і (4-ацетил-2-фторфеніл)боронову кислоту 3 (1,48 г, 8,18 ммоль). Отриману суміш дегазували аргонном протягом 10 хв, а потім обробляли X-Phos (0,708 г, 1,49 ммоль) і X-Phos-Pd-G₂ (0,292 г, 0,372 ммоль) в запаяній пробірці при кімнатній температурі. Реакційну суміш додатково дегазували аргонном протягом 10 хв, а потім нагрівали при 100 °С протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-20% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,85 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 301,15 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14-8,20 (м, 1H), 7,93 (д, J = 9,29 Гц, 2H), 7,76 (т, J = 7,34 Гц, 1H), 3,93 (к, J = 7,01 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,29 (т, J = 7,34 Гц, 3H).

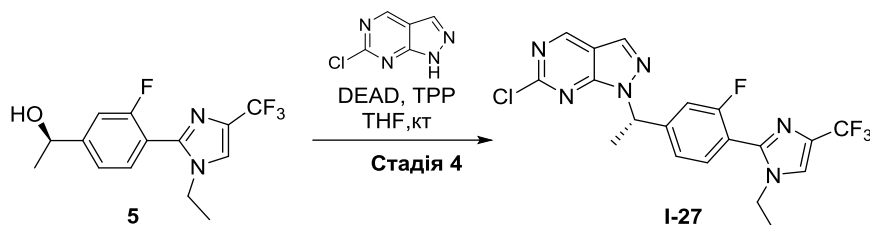
Стадія 3: Синтез (R)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторфеніл)етан-1-олу:



До перемішаного розчину 1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторфеніл)етан-1-ону 4 (2,30 г, 7,67 ммоль) в ТГФ (18 мл), додавали (S)-2-метил-CBS-оксазоборолідин (0,42 мл, 1,53 ммоль) при кімнатній температурі. Потім отриману суміш нагрівали при 45 °С протягом 1 годин. До отриманої реакційної суміші додавали боран-DMS (1,09 мл, 11,5 ммоль), і суміш нагрівали при 60 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили метанолом (10 мл) і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку

очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи 0-30% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,10 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 303,00 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,50 (т, J = 7,82 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 5,43 (д, J = 4,40 Гц, 1H), 4,81 (м, J = 5,87 Гц, 1H), 3,88 (к, J = 7,17 Гц, 2H), 1,37 (д, J = 6,36 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,09 Гц, 3H).

Стадія 3: Синтез (S)-6-хлор-1-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторфеніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-27):

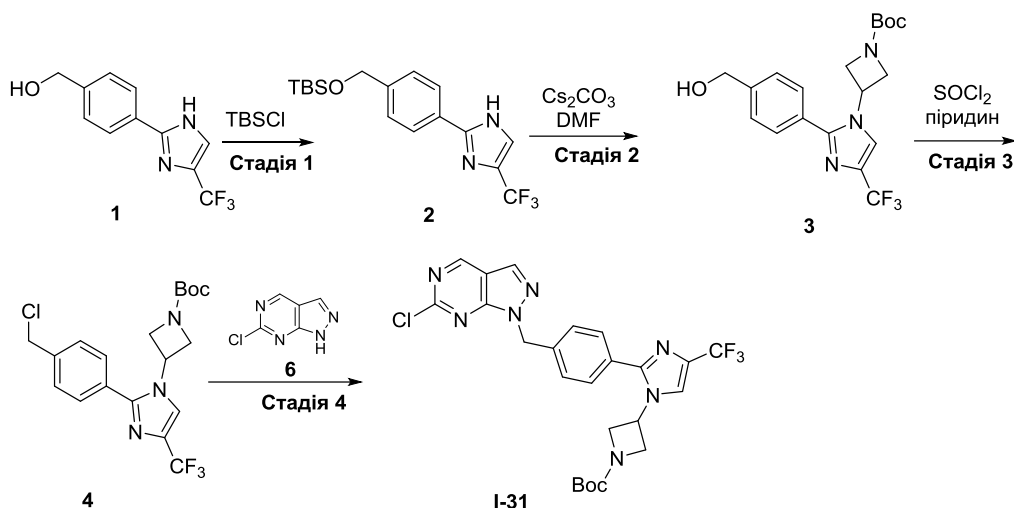


До перемішаного розчину (R)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторфеніл)етан-1-олу 5 (2,10 г, 6,95 ммоль) в ТГФ (12 мл) при 0 °С, додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (1,07 г, 6,95 ммоль), DEAD (2,41 г, 13,9 ммоль) і TPP (2,25 г, 13,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (10 мл) і екстрагували ЕА (3× 10 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на колонці з силікагелем, використовуючи 0-30% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,20 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 439,22 ($M+H$)⁺.

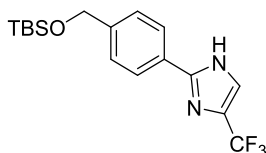
Наступні загальні проміжні продукти були отримані згідно з процедурою I-27 з відповідних кетонів і відновлюючих реагентів CBS:

Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-28		¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,30 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,27 (к, J = 7,01 Гц, 1H), 4,05 (к, J = 7,34 Гц, 2H), 1,95 (д, J = 7,34 Гц, 3H), 1,30 (т, J = 7,34 Гц, 3H).
I-29		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 435,00 ($M+H$) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,30 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,53-7,59 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H), 6,23-6,31 (м, 1H), 4,43 (тд, J = 6,55, 13,34 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 6,98 Гц, 3H), 1,38 (д, J = 6,48 Гц, 6H).
I-30		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 435,00 ($M+H$) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,30 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,52-7,55 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 2H), 6,27 (к, J = 6,65 Гц, 1H), 4,40-4,48 (м, 1H), 1,96 (д, J = 6,98 Гц, 3H), 1,38 (д, J = 6,48 Гц, 6H).

Отримання загального проміжного продукту I-31:

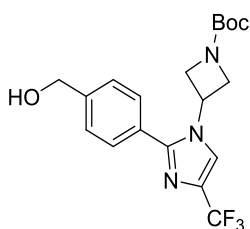


Стадія 1: Синтез 2-(4-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазолу:



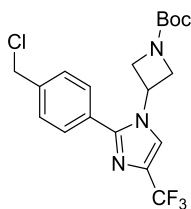
До розчину (4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу (1,90 г, 7,85 ммоль), DMAP (95,8 мг, 0,79 ммоль) і TEA (1,19 г, 11,78 ммоль) в ТГФ (40 мл) при кімнатній температурі додавали TBSCl (1,42 г, 9,42 ммоль) однією порцією. Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Потім реакційну суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (150 мл × 3). Об'єднаний органічний шар сушили безводним Na₂SO₄ (50 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Концентрований залишок очищали хроматографією на силікагелі (ЕА:п-Гекс = від 1:10 до 1:1) з отриманням 2,69 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 357 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,82 (уш. с, 1H), 7,68 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,26-7,31 (м, 3H), 4,66 (с, 2H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадія 2: Синтез 3-(2-(4-(гідроксиметил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату:



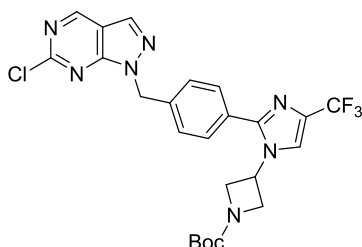
До розчину 2-(4-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазолу (2,50 г, 7,02 ммоль) в ДМФА (40 мл) додавали трет-бутил 3-йодоазетидин-1-карбоксилат (2,58 г, 9,13 ммоль) і Cs₂CO₃ (6,87 г, 21,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 4 годин. Потім реакцію гасили водою (80 мл) і екстрагували ЕА (150 мл × 3). Об'єднаний органічний шар промивали водою (50 мл × 2), сушили безводним Na₂SO₄ (100 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH = від 100:1 до 20:1) з отриманням 917 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 398 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (с, 1H), 7,37-7,44 (м, 4H), 5,06 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,37-4,43 (м, 2H), 4,07-4,16 (м, 2H), 2,86 (уш. с, 1H), 1,46 (с, 9H).

Стадія 3: Синтез трет-бутил 3-(2-(4-(хлорметил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату:



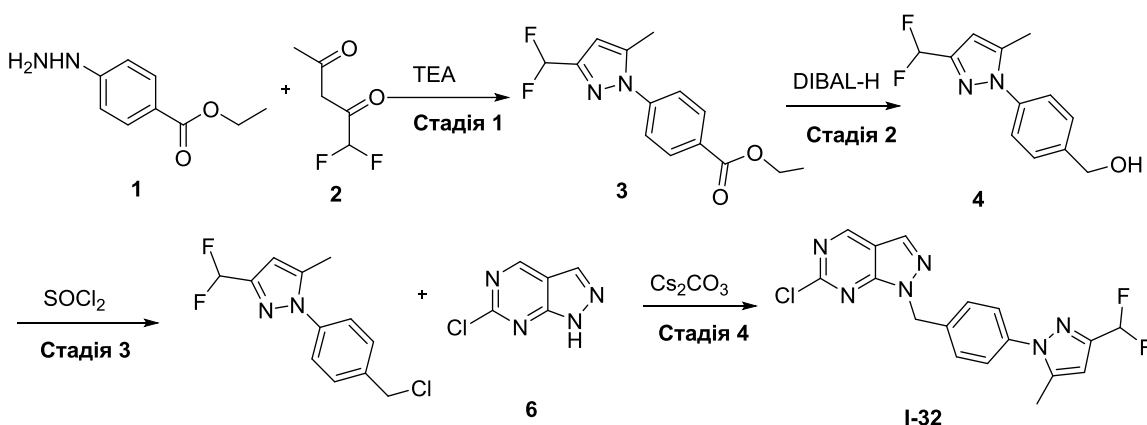
До розчину трет-бутил 3-(2-(4-(гідроксиметил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (0,92 г, 2,32 ммоль) в DCE (22 мл) додавали піридин (1,10 г, 13,92 ммоль) і SOCl₂ (0,83 г, 6,95 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі перед упарюванням досуха в вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією (ЕА:п-Гекс = від 1:10 до 1:4) з отриманням 480 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 416 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,07 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,41-4,47 (т, J = 9,0 Гц, 2H), 4,09-4,14 (м, 2H), 4,47 (с, 9H).

Стадія 4: Синтез трет-бутил 3-(2-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (I-31):

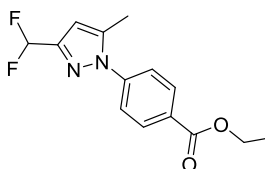


Розчин трет-бутил 3-(2-(4-(хлорметил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (0,45 г, 1,07 ммоль), 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (0,18 г, 1,18 ммоль) і K₂CO₃ (0,37 г, 2,68 ммоль) в ДМФА (13 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім суміш гасили водою (30 мл) і екстрагували ЕА (100 мл × 3). Об'єднаний органічний шар промивали водою (20 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄ (50 г), фільтрували і упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (ЕА:Гекс = від 1:10 до 1:0) з отриманням 280 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 534 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,07 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,41-7,49 (м, 4H), 5,70 (с, 2H), 5,01 (м, 1H), 4,36-4,42 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 4,06-4,13 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

Отримання загального проміжного продукту I-32:

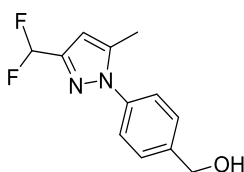


Стадія 1: Синтез етил 4-(3-(дифторметил)-5-метил-1H-піразол-1-іл)бензоату:



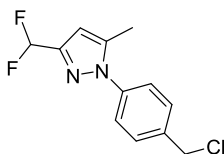
До розчину гідрохлоридної солі етил 4-гідразинілбензоату (300 мг, 1,5 ммоль) і 1,1-дифторпентан-2,4-діону (201,5 мг, 1,5 ммоль) в HFIP (2 мл) при 0 °С додавали розчин ТЕА (299,6 мг, 3,0 ммоль) в HFIP (1 мл) по краплях протягом 2 хв. Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Потім реакцію гасили водою (10 мл) і екстрагували DCM (20 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ (20 г) і упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA = від 15:1 до 3:1) з отриманням 300 мг зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (дд, J = 6,9, 1,8 Гц, 2H), 7,56 (дд, J = 6,9, 1,8 Гц, 2H), 6,71 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез (4-(3-(дифторметил)-5-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)метанолу:



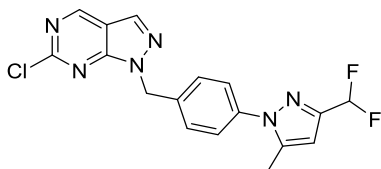
Зазначену в заголовку сполуку синтезували згідно зі стадією 3 загального проміжного продукту I-1. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,49 (дд, J = 6,3, 2,1 Гц, 2H), 7,42 (дд, J = 6,3, 2,1 Гц, 2H), 6,70 (т, J = 55,2 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,78 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,90 (т, J = 5,7 Гц, 1H).

Стадія 3: Синтез 1-(4-(хлорметил)феніл)-3-(дифторметил)-5-метил-1H-піразолу:



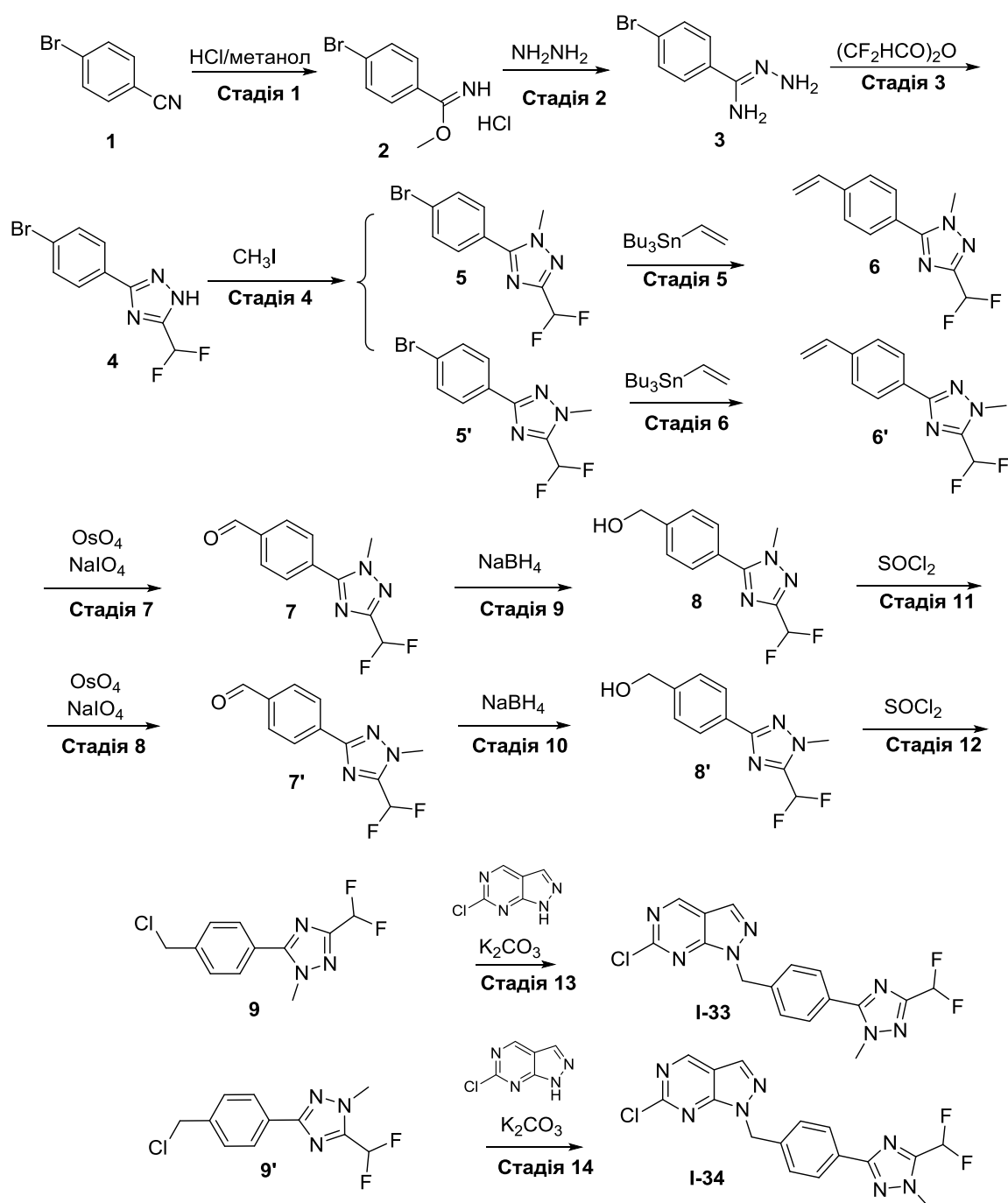
До розчину (4-(3-(дифторметил)-5-метил-1H-піразол-1-іл)феніл)метанолу (290 мг, 1,2 ммоль) в DCE (10 мл) додавали SOCl₂ (426,4 мг, 3,6 ммоль) однією порцією. Після додавання реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 години, потім упарювали в вакуумі з отриманням 300 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (дд, J = 6,3, 2,1 Гц, 2H), 7,44 (дд, J = 6,3, 2,1 Гц, 2H), 6,70 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

Стадія 4: Синтез 6-хлор-1-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-32):

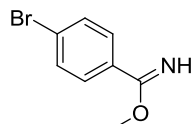


Розчин 1-(4-(хлорметил)феніл)-3-(дифторметил)-5-метил-1H-піразолу (300 мг, 1,2 ммоль), 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (270,9 мг, 1,8 ммоль) і K₂CO₃ (484,6 мг, 351 ммоль) в ДМФА (12 мл) перемішували при 90 °С протягом 1,5 годин. Потім реакцію гасили водою (25 мл) і екстрагували ЕА (50 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (20 мл x 2), сушили над безводним Na₂SO₄ (30 г) і упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA = від 5:1 до 3:1) з отриманням 150 мг зазначеної в заголовку сполуки з невеликою кількістю регіоізомера. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,06 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,50 (дд, J = 6,6, 1,8 Гц, 2H), 7,41 (дд, J = 6,6, 1,8 Гц, 2H), 6,67 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).

Отримання загального проміжного продукту I-33 і I-34:



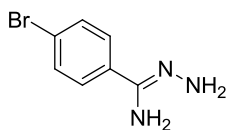
5 Стадія 1: Синтез гідрохлоридної солі етил-4-бромбензімідату:



10 Газоподібний HCl барботували крізь інтенсивно перемішуваний розчин 4-бромбензонітрилу (4,2 г, 23,07 ммоль) в безводному MeOH (40 мл) при 0 °C протягом 3 годин. Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману реакційну суміш виливали в Et₂O (40 мл), і отриманий твердий осад збирали фільтруванням. Тверду речовину суспендували в холодному DCM (80 мл) і нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃ (80 мл). Після

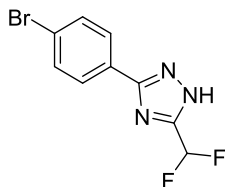
відокремлення органічної фази водну фазу екстрагували DCM (40 мл x 2). Об'єднану органічну фазу сушили сульфатом натрію (40 г), фільтрували і упарювали, отримуючи 5,0 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 214 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,81 (уш. с, 1H), 7,51-7,68 (м, 4H), 3,92 (с, 3H).

5 Стадія 2: Синтез 4-бромбензогідразонаміду:



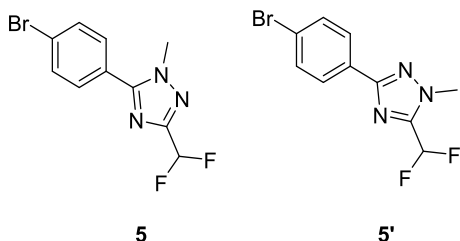
10 До розчину метил 4-бромбензимідату (4,6 г, 21,6 ммоль) в IPA (80 мл) при 0 °C по краплях протягом 30 хвилин додавали гідразингідрат (1,6 г, 25,9 ммоль) в IPA (20 мл). Реакційну суміш перемішували на бані з крижаною водою протягом 1 год, а потім нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакційну суміш упарювали досуха. Залишок розбавляли Et₂O (35 мл), і випадала в осад велика кількість твердої речовини. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, потім твердої речовини збирали фільтруванням, отримуючи 3,8 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 214 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,63 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 5,66 (уш. с, 2H), 5,08 (уш. с, 2H).

Стадія 3: Синтез 3-(4-бромфеніл)-5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазолу:



20 Розчин 2,2-дифтороцетового ангідриду (1,63 г, 9,38) в DCM (20 мл) додавали по краплях протягом 5 хвилин до суміші 4-бромбензогідразонаміду (2,0 г, 9,38 ммоль) і ТЕА (2,84 г, 28,14 ммоль) в DCM (70 мл) при 0 °C. Після додавання реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили сольовим розчином (80 мл) і екстрагували DCM (80 мл x 2). Об'єднаний органічний шар сушили сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ: ЕА = від 8:1 до 4:1) з отриманням 1,2 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 274 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,81 (т, J = 53,4 Гц, 1H).

30 Стадія 4: Синтез 5-(4-бромфеніл)-3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу і 3-(4-бромфеніл)-5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу:

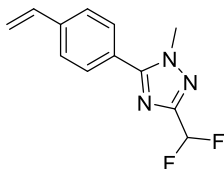


35 До розчину 3-(4-бромфеніл)-5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазолу (1,05 г, 3,85 ммоль) в ДМФА (25 мл) при 0 °C додавали гідрид натрію (200 мг, 5,0 ммоль) порціями протягом 5 хв. Після перемішування отриманої суміші при 0 °C протягом 20 хвилин по краплях протягом 1 хвилини додавали MeI (1,09 г, 7,69 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили крижаною водою (50 мл) і екстрагували ЕА (70 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (60 мл x 2), сушили сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ: ЕА = від 20:1 до 15:1) з отриманням 260 мг 5 (4-бромфеніл)-3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу і 750 мг 3-(4-бромфеніл)-5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу.

5-(4-бромфеніл)-3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол: РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 288 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (д, J = 6,6, 1,8 Гц, 2H), 7,59 (д, J = 6,6, 1,8 Гц, 2H), 6,73 (т, J = 53,7 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H).

3-(4-бромфеніл)-5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол: РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 288 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,93 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,87 (т, J = 53,7 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H).

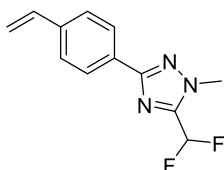
Стадія 5: Синтез 3-(дифторметил)-1-метил-5-(4-вінілфеніл)-1H-1,2,4-триазолу:



10

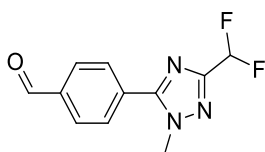
В атмосфері азоту розчин 5-(4-бромфеніл)-3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу (1,6 г, 5,57 ммоль) в толуені (50 мл) обробляли трибутилвінілстаннаном (2,65 г, 8,36 ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (644 мг, 0,56 ммоль) в одній порції. Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 5 годин, потім гасили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (50 мл х 2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (60 мл), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = 10:1) з отриманням 1,2 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 236 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,74 (т, J = 53,7 Гц, 1H), 6,73 (м, 1H), 5,88 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H).

Стадія 6: Синтез 5-(дифторметил)-1-метил-3-(4-вінілфеніл)-1H-1,2,4-триазолу:



Сполуку синтезували відповідно до процедури стадії 5 загального проміжного продукту І-33. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 236 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,90 (т, J = 53,7 Гц, 1H), 6,78 (м, 1H), 5,83 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 5,31 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H).

Стадія 7: Синтез 4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)бензальдегіду:

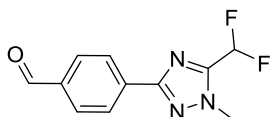


30

До розчину 3-(дифторметил) 1-метил-5-(4-вінілфеніл)-1H-1,2,4-триазолу (450 мг, 1,91 ммоль) в ТГФ (15 мл) і воді (8 мл) при кімнатній температурі додавали NaIO₄ (1,23 г, 5,75 ммоль) і OsO₄ (4,2 мг, 1 моль%) однією порцією. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію (20 мл) і екстрагували ЕА (30 мл х 2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (40 мл), сушили над сульфатом натрію (20 г), фільтрували і упарювали з отриманням 450 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 238 (M+H)⁺.

Стадія 8: Синтез 4-(5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)бензальдегіду:

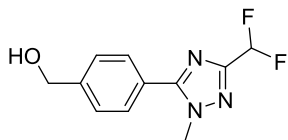
40



Сполуку синтезували відповідно до процедури стадії 7 загальної проміжної сполуки І-33. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 238 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,99 (с, 1H), 8,17 (д, J = 8,1 Гц,

2H), 7,90 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,84 (т, J = 52,5 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H).

Стадія 9: Синтез (4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)метанолю:



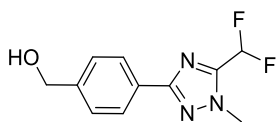
5

До розчину 4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)бензальдегіду (450 мг, 1,90 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали NaBH₄ (94 мг, 2,47 ммоль) за одну порцію. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили крижаною водою (20 мл) і екстрагували ЕА (40 мл × 2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (40 мл), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = 3:2) з отриманням 340 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 240 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,74 (т, J = 53,7 Гц, 1H), 4,81 (д, J = 5,7 Гц, 2H) 4,04 (с, 3H).

10

Стадія 10: Синтез (4-(5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)метанолю:

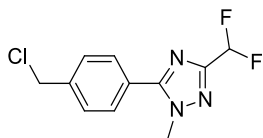
15



Сполуку синтезували відповідно до процедури стадії 9 загального проміжного продукту І-14. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 240 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,89 (т, J = 52,5 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 6,0 Гц, 2H) 4,13 (с, 3H).

20

Стадія 11: Синтез 5-(4-(хлорметил)феніл)-3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу:

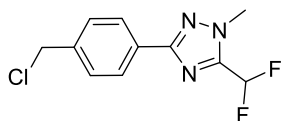


25

До розчину (4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)метанолю (320 мг, 1,34 ммоль) в DCE (15 мл) додавали SOCl₂ (318 мг, 2,68 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакційну суміш упарювали досуха з отриманням 340 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 258 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,74 (т, J = 53,7 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,05 (с, 3H).

30

Стадія 12: Синтез 3-(4-(хлорметил)феніл)-5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу:

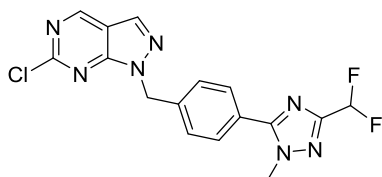


35

Сполуку синтезували відповідно до процедури стадії 11 загального проміжного продукту І-33. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 258 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,89 (т, J = 52,5 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,10 (с, 3H).

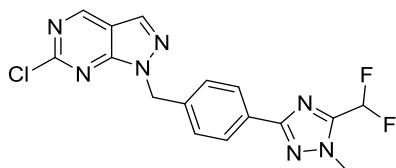
Стадія 13: Синтез 6-хлор-1-(4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину. (І-33):

40



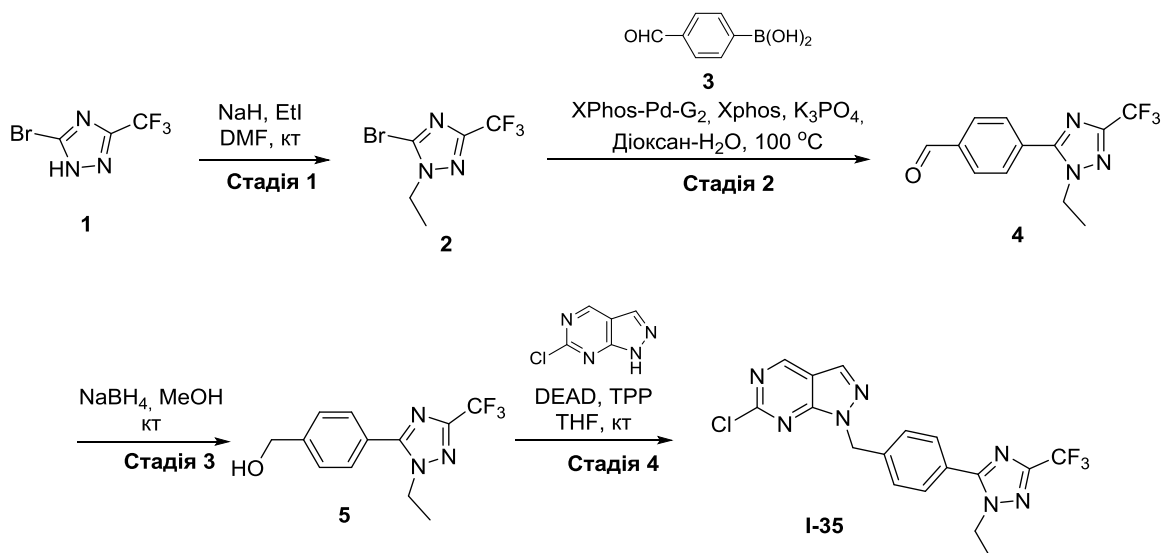
До розчину 5-(4-(хлорметил)феніл)-3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолу (340 мг, 1,32 ммоль) і 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (244 мг, 1,58 ммоль) в ДМФА (15 мл) додавали Cs₂CO₃ (474 мг, 1,45 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год, потім охолоджували до кімнатної температури. Потім реакцію гасили крижаною водою (40 мл) і потім екстрагували ЕА (50 мл × 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (40 мл × 3), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 1:1 до 1:3) з отриманням 180 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 376 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,07 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,71 (т, J = 53,7 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,00 (с, 3H).

Стадія 14: Синтез 6-хлор-1-(4-(5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину. (I-34):

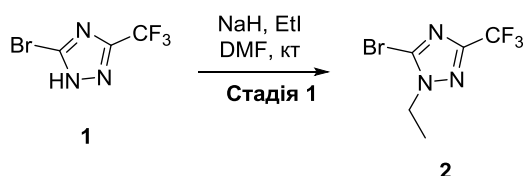


Сполуку синтезували відповідно до процедури стадії 13 загальної проміжної сполуки I-33. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 376 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,05 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,86 (т, J = 58,2 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,10 (с, 3H).

Отримання загального проміжного продукту I-35:



Стадія 1: Синтез 5-бром-1-етил-3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазолу:

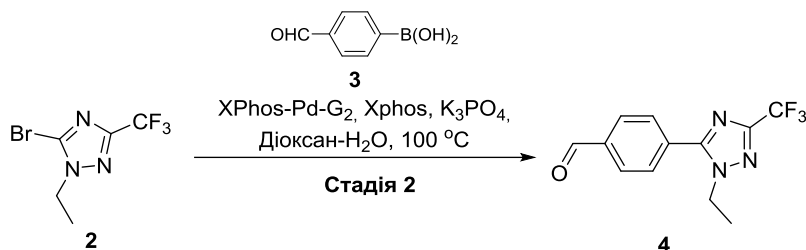


До охолодженого льодом розчину 5-бром-3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазолу 1 (0,500 г, 2,31 ммоль) в ДМФА (10 мл) додавали порційно гідрід натрію (0,138 г, 3,47 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин, а потім додавали етилийодид (0,360 мл, 0,708 г, 0,462 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та потім перемішували протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (2× 30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (20 мл) і сольовим розчином (20 мл), потім сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали

хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5% ЕА в н-гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,280 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,28 (к, J = 7,01 Гц, 2H), 1,40 (т, J = 7,09 Гц, 3H).

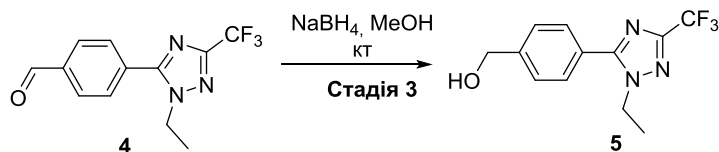
Стадія 2: Синтез 4-(1-етил-3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)бензальдегіду:

5



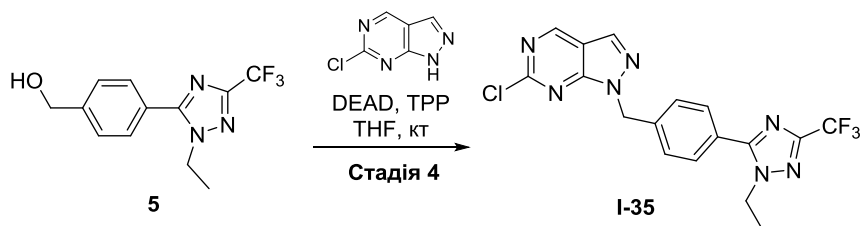
До перемішаного розчину 5-бром-1-етил-3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазолу 2 (0,250 г, 1,03 ммоль) в діоксані:H₂O (10:4 мл) в запаяній пробірці додавали K₃PO₄ (0,436 г, 2,07 ммоль) і (4-формілфеніл)боронову кислоту 3 (0,200 г, 1,34 ммоль). Отриману суміш дегазували аргоном протягом 10 хвилин, а потім додавали X-Phos (0,049 г, 0,102 ммоль) і X-Phos-Pd-G₂ (0,040 г, 0,051 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш додатково дегазували аргоном протягом 10 хв, а потім нагрівали при 100 °С протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (3× 30 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-25% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,220 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,13 (с, 1H), 8,11 (д, J = 6,85 Гц, 2H), 8,00 (д, J = 7,34 Гц, 2H), 4,38 (к, J = 6,85 Гц, 2H), 1,44 (т, J = 6,85 Гц, 3H).

Стадія 3: Синтез (4-(1-етил-3 (трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)метанолу:



До перемішаного розчину 4-(1-етил-3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)бензальдегіду 4 (0,200 г, 0,743 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали натрій боргідрид (0,056 г, 1,49 ммоль) порціями. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і додатково перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (3× 30 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-40% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,150 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 271,40 (M+H)⁺; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,72 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 7,82 Гц, 2H), 5,38 (т, J = 5,62 Гц, 1H), 4,61 (д, J = 5,87 Гц, 2H), 4,34 (к, J = 7,34 Гц, 2H), 1,42 (т, J = 7,34 Гц, 3H).

Стадія 4: Синтез 6-хлор-1-(4-(1-етил-3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-35):



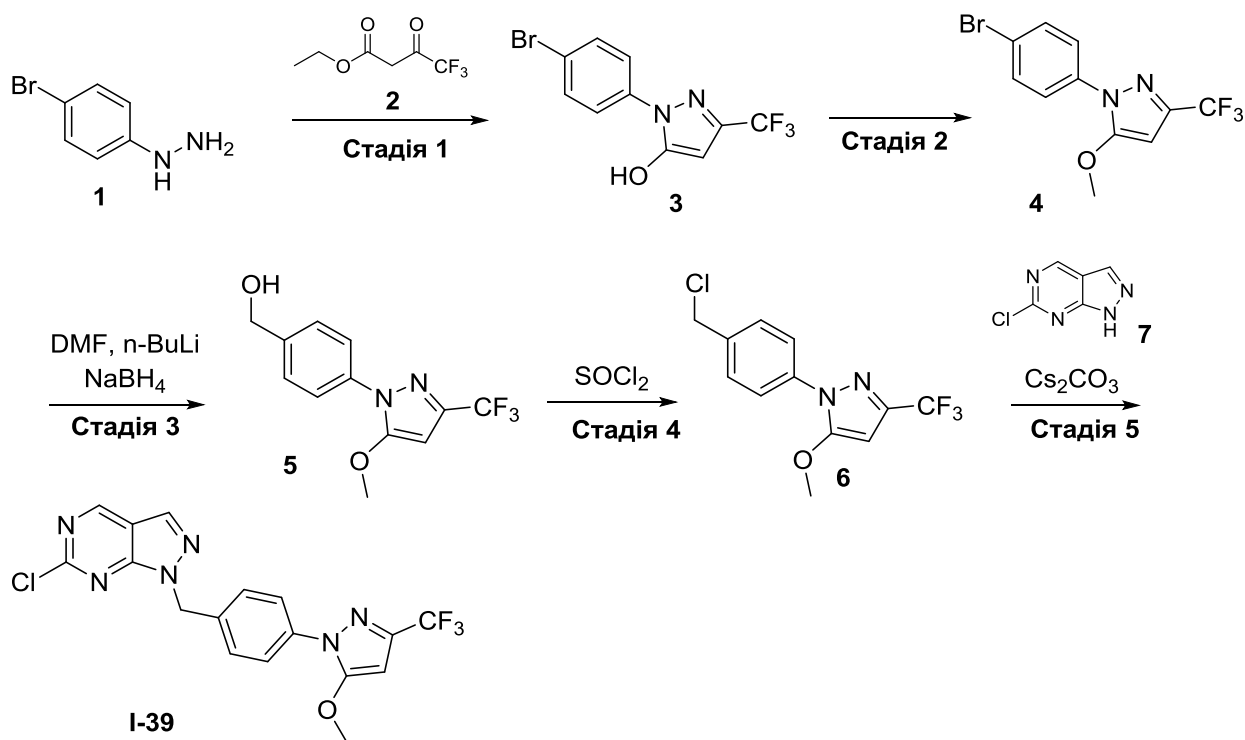
До перемішаного розчину (4-(1-етил-3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)метанолу 5 (0,130 г, 0,479 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,066 г, 0,43 ммоль), DEAD (0,163 г, 0,959 ммоль) і TPP (0,246 г, 0,959

ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та потім перемішували протягом 6 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (3× 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,100 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,33 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,77 (с, 2H), 4,30 (к, J = 7,17 Гц, 2H), 1,39 (т, J = 7,34 Гц, 3H).

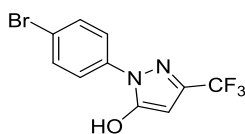
Наступні проміжні продукти були отримані з відповідних гетероциклів і алкілюючих реагентів відповідно до способу отримання для I-35:

Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-36		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 394 (M+H) ⁺ ; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,07 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,72 (с, 2H), 4,03 (с, 3H).
I-37		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 412 (M+H) ⁺ ; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,33 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,70 (т, J = 7,83 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 10,76 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).
I-38		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 422,13 (M+H) ⁺ .

Отримання загального проміжного продукту I-39:

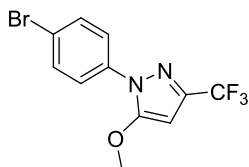


Стадія 1: Синтез 1-(4-бромфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-ол:



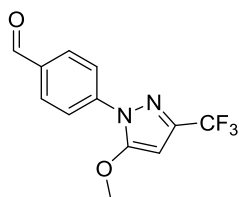
- 5 До розчину гідрохлориду (4-бромфеніл)гідазину (4,9 г, 22 ммоль) в етанолі (60 мл) при кімнатній температурі додавали гідроксид натрію (898 мг, 22,5 ммоль) однією порцією. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім до реакційної суміші однією порцією додавали розчин етил 4,4,4-трифторо-3-оксобутаноату (4,9 г, 27 ммоль) в етанолі (10 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником і перемішували
- 10 протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію охолоджували до кімнатної температури і гасили водою (150 мл). Отриману суміш підкислювали до pH 5 розведеним розчином HCl (1 н.) і екстрагували ЕА (100 мл x 3). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (50 г), фільтрували і упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 30:1 до 6:1) з отриманням 6,2 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 307 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,62-
- 15 7,74 (м, 4H), 5,84 (с, 1H).

Стадія 2: Синтез 1-(4-бромфеніл)-5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразолу:



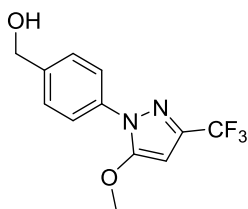
- 20 До розчину метил 1-(4-бромфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-олу (6,2 г, 20 ммоль) в ДМФА (65 мл) при 0 °С був доданий гідрид натрію (60% дисперсія, 973 мг, 0,024 ммоль) порціями протягом 5 хв. Після перемішування суміші при 0 °С протягом 30 хвилин до реакційної суміші протягом 2 хвилин по краплях додавали йодметан (4,26 г, 0,03 ммоль). Реакційну суміш
- 25 перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім гасили сумішшю крижаної води (200 мл) і екстрагували ЕА (100 мл x 3). Органічну фазу промивали водою (100 мл x 2), сушили над сульфатом натрію (40 г), фільтрували і упарювали у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (від РЕ до РЕ:ЕА = 100:1) з отриманням 4,4 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 321 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,55-
- 30 7,63 (м, 4H), 5,95 (с, 1H), 4,00 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез 4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензальдегіду:



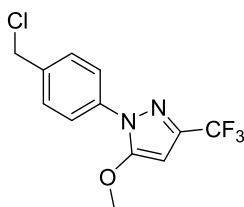
- 35 До розчину 1-(4-бромфеніл)-5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразолу (1 г, 3,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °С додавали n-BuLi (1,5 мл, 3,76 ммоль) по краплях протягом 15 хв. Після перемішування реакційної суміші при -78 °С протягом 1 години до реакційної суміші протягом 5 хвилин по краплях додавали безводний ДМФА (0,48 мл, 6,26 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом додаткових 30 хв, а потім нагрівали до
- 40 кімнатної температури. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили крижаною водою (20 мл). Отриману суміш екстрагували ЕА (30 мл x 2), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 30:1 до 20:1) з отриманням 570 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 271 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 10,04 (с, 1H), 7,97 (д, J = 6,6
- 45 Гц, 4H), 3,99 (с, 1H), 4,05 (с, 3H).

Стадія 4: Синтез (4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)метанолу:



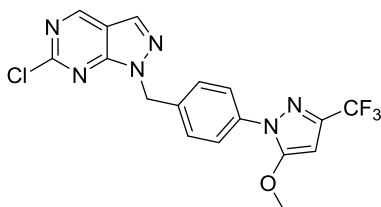
До розчину 4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензальдегіду (570 мг, 2,11 ммоль) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі додавали NaBH_4 (80 мг, 2,11 ммоль) в одній порції. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (20 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (20 г), фільтрували і упарювали у вакуумі з отриманням 620 мг зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували без очищення в наступних стадіях. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 273 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,68 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,96 (с, 1H), 4,75 (д, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 1,58 (с, 1H).

Стадія 5: Синтез 1-(4-(хлорметил)феніл)-5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразолу:



До розчину (4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)метанолу (570 мг, 2,10 ммоль) в DCE (20 мл) додавали SOCl_2 (748 мг, 6,29 ммоль) однією порцією. Після додавання реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 20 хв. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакційну суміш упарювали досуха у вакуумі з отриманням 500 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували без очищення на наступних стадіях. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 291 ($M+H$)⁺.

Стадія 6: Синтез 6-хлор-1-(4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-39):

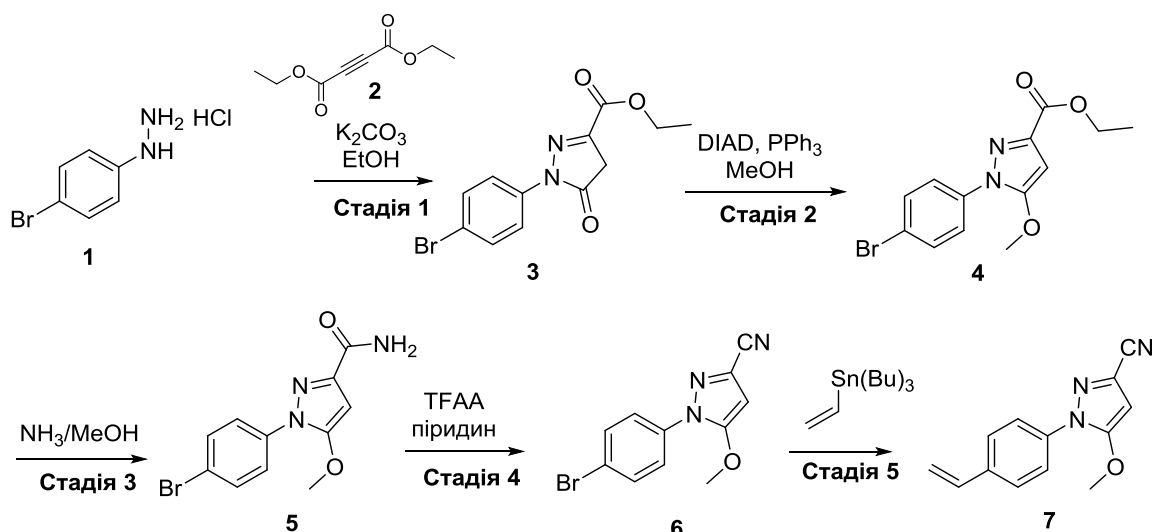


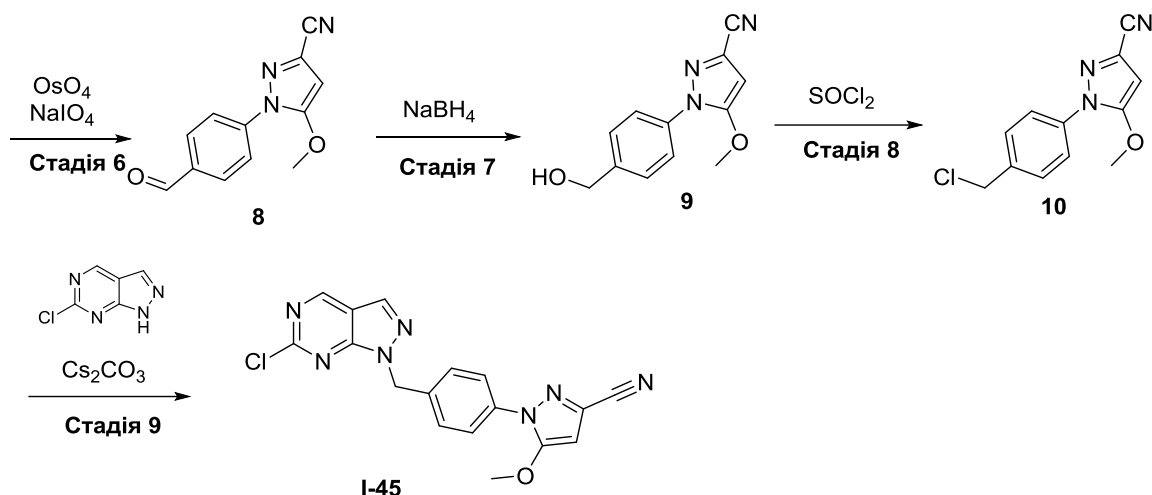
До розчину 1-(4-(хлорметил)феніл)-5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразолу (520 мг, 1,79 ммоль) в ДМФА (25 мл) додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (276 мг, 1,79 ммоль) і карбонат калію (741 мг, 5,37 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили водою (30 мл) і екстрагували ЕА (30 мл × 2). Об'єднану органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію (20 г), фільтрували і упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 10:1 до 5:1) з отриманням 330 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 409 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 9,05 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,67 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,93 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,99 (с, 3H).

Наступні проміжні продукти були отримані з відповідних гетероциклів і алкілюючих реагентів відповідно до способу отримання для I-39:

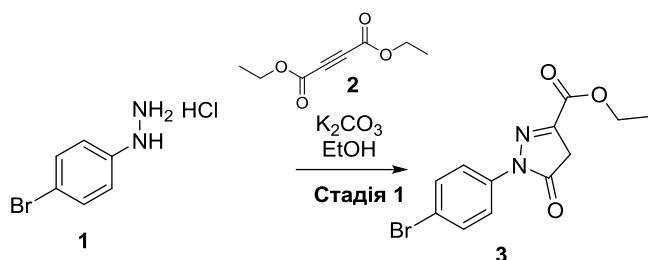
Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-40		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 423 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,05 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,90 (с, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,20 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,45 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
I-41		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,05 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,94 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,27 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,73 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 3,73 (с, 1H).
I-42		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 595 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,05 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,94 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,21 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 4,01 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 1,08-1,02 (м, 3H), 0,98 (д, J = 5,4 Гц, 18H).
I-43		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 410 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,06 (с, 1H), 8,66 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,02 (с, 3H).
I-44		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 511,24 (M+H) ⁺ .

Отримання загального проміжного продукту I-45:





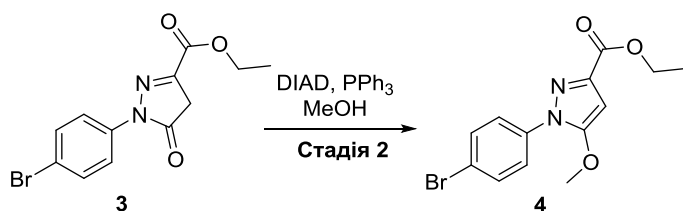
Стадія 1: Синтез етил 1-(4-бромфеніл)-5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразол-3-карбоксилату:



5

До розчину гідрохлориду (4-бромфеніл)гідразину (1,0 г, 4,5 ммоль) в етанолі (40 мл) додавали карбонат калію (1,23 г, 8,94 ммоль). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 30 хвилин до реакційної суміші по краплях протягом 5 хвилин додавали діетил бут-2-індіоат (761 мг, 4,47 ммоль) в етанолі (10 мл). Після перемішування реакційної суміші із зворотним холодильником протягом 4 год реакцію гасили водою (50 мл) і доводили до pH 5 розведеним розчином хлороводневої кислоти. Отриману суміш екстрагували ЕА (40 мл × 3). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 10:1 до 5:1) з отриманням 320 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 311, 313 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,74 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 6,01 (с, 1H), 4,30-4,38 (к, J = 6,9 Гц, 2H), 1,32-1,38 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

Стадія 2: Синтез етил 1-(4-бромфеніл)-5-метокси-1H-піразол-3-карбоксилату:



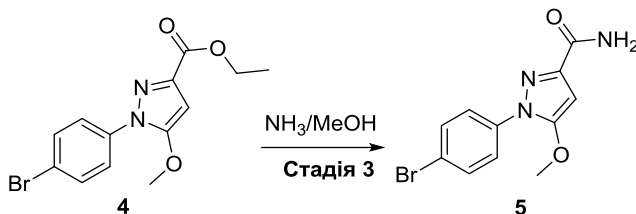
20

До суміші етил 1-(4-бромфеніл)-5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразол-3-карбоксилату (720 мг, 2,32 ммоль), трифенілфосфіну (913 мг, 3,48 ммоль) і метанолу (96 мг, 3,02 ммоль) в толуені (40 мл) при 0 °С, додавали DIAD (704 мг, 3,48 ммоль) по краплях протягом 5 хвилин. Після перемішування суміші при 0 °С протягом 30 хвилин реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (30 мл × 3). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 20:1 до 10:1) з отриманням 650 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 325, 327 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,65 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,22 (с, 1H), 4,39-4,46 (к, J = 7,2 Гц,

30

2H), 3,98 (с, 3H), 1,39-1,44 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадія 3: Синтез метил 1-(4-бромфеніл)-5-метокси-1H-піразол-3-карбоксаміду:



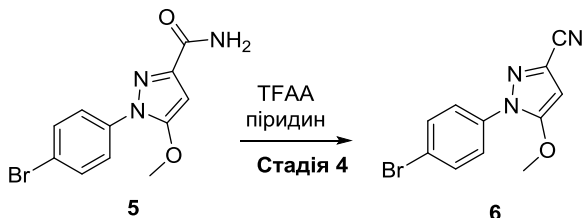
5

У герметичній пробірці розчин етил 1-(4-бромфеніл)-5-метокси-1H-піразол-3-карбоксилату (650 мг, 2,01 ммоль) в насиченому розчині аміаку в метанолі (30 мл) перемішували при 60 °С протягом 7 год. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили водою (30 мл) і екстрагували ЕА (20 мл × 3). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 5:1 до 0:1) з отриманням 405 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 296, 298 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,55-7,65 (м, 4H), 6,82 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 3,99 (с, 3H).

10

Стадія 4: Синтез 1-(4-бромфеніл)-5-метокси-1H-піразол-3-карбонітрилу:

15

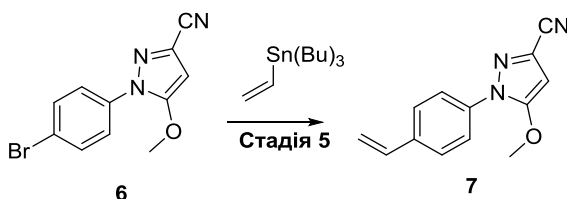


До розчину метил 1-(4-бромфеніл)-5-метокси-1H-піразол-3-карбоксаміду (400 мг, 1,36 ммоль) в DCM (40 мл) і піридині (2 мл) при 0 °С додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (1,6 мл) по краплях протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (40 мл) і екстрагували DCM (40 мл × 3). Органічний шар промивали водою (20 мл) і сольовим розчином (20 мл) та сушили над сульфатом натрію (40 г), фільтрували і упарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 20:1 до 10:1) з отриманням 295 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 278, 280 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (с, 4H), 6,06 (с, 1H), 4,00 (с, 3H).

20

25

Стадія 5: Синтез 5-метокси-1-(4-вінілфеніл)-1H-піразол-3-карбонітрилу:



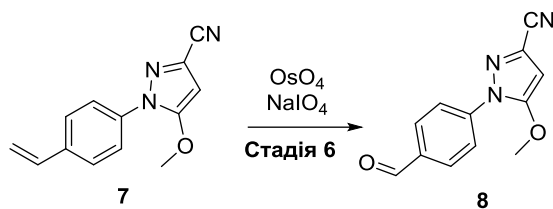
30

До розчину 1-(4-бромфеніл)-5-метокси-1H-піразол-3-карбонітрилу (290 мг, 1,05 ммоль) в толуені (8 мл) додавали трибутил(вініл)станнан (498 мг, 1,57 ммоль) і Pd(Ph₃)₄ (121 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 6 годин. Після завершення реакції, як показує аналіз РХ-МС, суміш гасили водою (10 мл) і екстрагували ЕА (10 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (20 г), фільтрували і упарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 20:1 до 10:1) з отриманням 200 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 226 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,64 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,74 (дд, J = 17,7 Гц, J = 10,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,80 (д, J = 17,7 Гц, 1H), 5,33 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H).

35

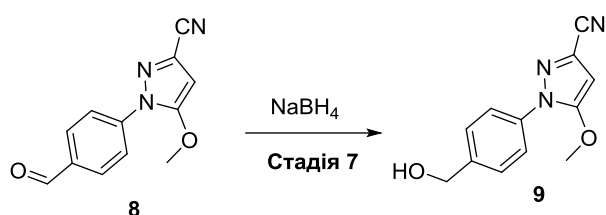
40

Стадія 6: Синтез 1-(4-формілфеніл)-5-метокси-1H-піразол-3-карбонітрилу:



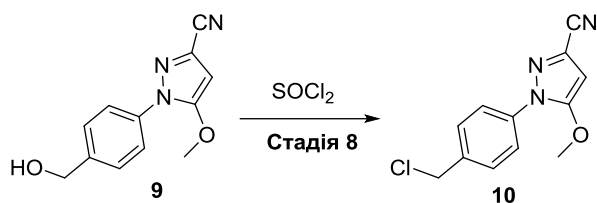
До розчину 5-метокси-1-(4-вінілфеніл)-1Н-піразол-3-карбонітрилу (20 мг, 0,89 ммоль) в ТГФ/Н₂О (10 мл/5 мл) додавали NaIO₄ (570 мг, 2,67 ммоль) і OsO₄ (22 мг, 0,09 ммоль) за одну порцію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хв. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили водним розчином NH₄Cl (10 мл) і екстрагували ЕА (20 мл x2). Об'єднані органічні сполуки сушили над сульфатом натрію (20 г), фільтрували і упарювали з отриманням 210 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 228 (M+H)⁺; ¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,05 (с, 1Н), 7,84-8,05 (м, 4Н), 6,01 (с, 1Н), 3,99 (с, 3Н).

Стадія 7: Синтез 1-(4-(гідроксиметил)феніл)-5-метокси-1Н-піразол-3-карбонітрилу:



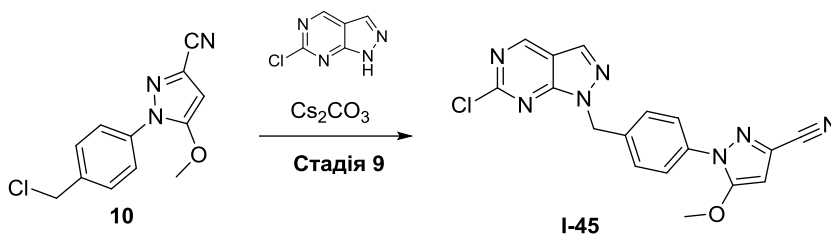
До розчину 1-(4-формілфеніл)-5-метокси-1Н-піразол-3-карбонітрилу (210 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали NaBH₄ (46 мг, 1,2 ммоль) порціями через 5 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (30 мл x 2). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (20 г) і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 5:1 до 2:1) з отриманням 170 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 230 (M+H)⁺; ¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,67 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 7,47 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 6,07 (с, 1Н), 4,76 (д, J = 6 Гц, 2Н), 3,99 (с, 3Н), 1,75 (т, J = 6 Гц, 1Н).

Стадія 8: Синтез 1-(4-(хлорметил)феніл)-5-метокси-1Н-піразол-3-карбонітрилу:



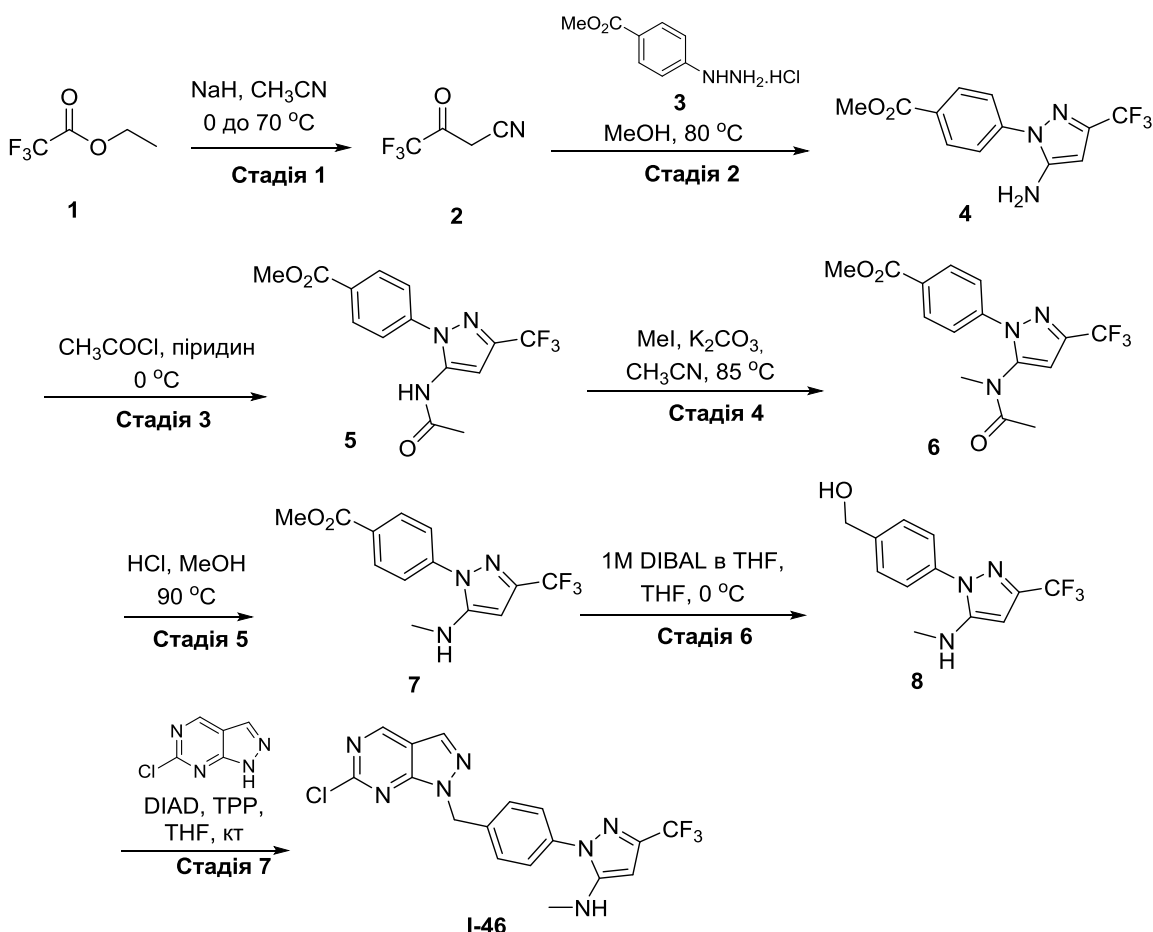
До розчину 1-(4-(гідроксиметил)феніл)-5-метокси-1Н-піразол-3-карбонітрилу (170 мг, 0,74 ммоль) в DCE (10 мл) додавали SOCl₂ (176 мг, 1,48 ммоль) однією порцією, і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакційну суміш випаровували досуха з отриманням 205 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 248 (M+H)⁺; ¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,07 (с, 1Н), 4,62 (с, 2Н), 4,00 (с, 3Н).

Стадія 9: Синтез 1-(4-((6-хлор-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-5-метокси-1Н-піразол-3-карбонітрилу (I-45). :

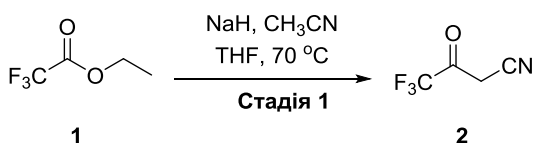


До розчину 1-(4-(хлорметил)феніл)-5-метокси-1Н-піразол-3-карбонітрилу (205 мг, 0,83 ммоль) в ДМФА (5 мл) додавали 6-хлор-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин (153 мг, 1,0 ммоль) і карбонат калію (812 мг, 2,49 ммоль) в одній порції. Після додавання реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 1 години. Після того, як реакція була завершена, як показав аналіз ТШХ, суміш гасили водою (10 мл) і екстрагували ЕА (30 мл × 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (20 мл) і сольовим розчином (10 мл), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 10:1 до 5:1) з отриманням 57 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): *m/z* 366 (M+H)⁺; ¹H -ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,05 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,97 (с, 3H).

Отримання загального проміжного продукту I-46:

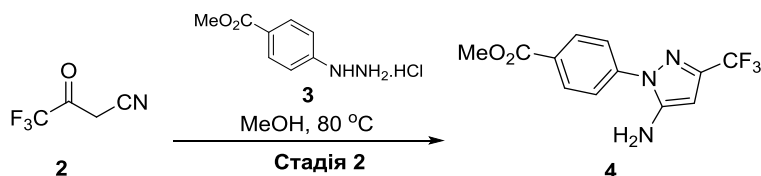


Стадія 1: Синтез 4,4,4-трифторо-3-оксобутаннітрилу:



До перемішуваної суспензії NaH (10,5 г, 264 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0 °С одночасно додавали етил 2,2,2-трифторацетат 1 (15,0 г, 106 ммоль) і MeCN (12,4 г, 159 ммоль) в атмосфері аргону. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, потім нагрівали до 70 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили крижаною водою (50 мл) і упарювали при зниженому тиску для видалення органічної фази. Водний шар, що залишився, екстрагували діетиловим етером (2 × 30 мл). Потім водний шар доводили до pH 2, використовуючи конц. HCl, потім екстрагували діетиловим етером (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки 2 (18,0 г), яку використовували в подальших стадіях без додаткового очищення.

Стадія 2: Синтез етил 4-(5-аміно-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензоату:



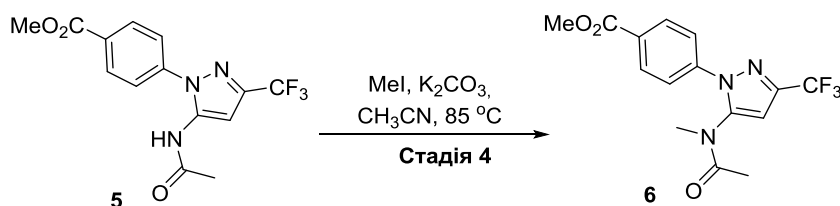
До перемішаного розчину 4,4,4-трифторо-3-оксобутаннітрилу 2 (3,39 г, 24,8 ммоль) в метанолі (30 мл) при кімнатній температурі додавали гідрохлорид метил-4-гідразинілбензоату 3 (2,50 г, 12,47 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 20-25% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,00 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,79 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 5,98 (уш. с, 2H), 5,84 (с, 1H), 3,89 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез метил-4-(5-ацетамідо-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензоату:



До охолодженого льодом розчину етил 4-(5-аміно-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензоату 4 (1,00 г, 3,51 ммоль) в піридині (10 мл) додавали по краплях CH_3COCl (0,37 мл, 5,3 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 30 хв і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином CuSO_4 (30 мл) і екстрагували ЕА (2 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-40% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,800 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): Визнач. : 328,05 (М+Н)⁺; ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,59 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 6,95-7,00 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

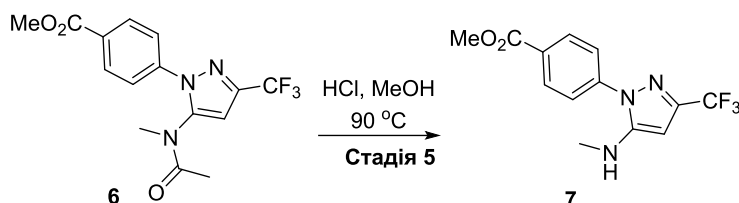
Стадія 3:	Синтез метил 4-(5-(N-метилацетамідо)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензоату:
-----------	---



До перемішаного розчину метил 4-(5-ацетамідо-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензоату 5 (0,800 г, 2,45 ммоль) в CH_3CN (15 мл) додавали карбонат калію (0,506 г, 3,67

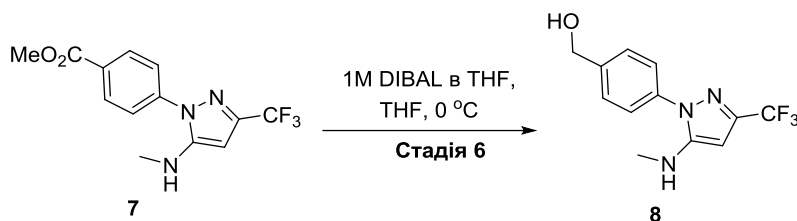
ммоль) і метилйодид (0,45 мл, 7,34 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 85 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли ЕА (100 мл) і промивали водою (2 × 25 мл), а потім сольовим розчином (20 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,650 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): Визнач. : 342,10 (М+Н)⁺; ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (д, J = 8,48 Гц, 2Н), 7,57 (д, J = 8,48 Гц, 2Н), 6,62 (с, 1Н), 3,96 (с, 3Н), 3,15 (с, 3Н), 1,85 (с, 3Н).

Стадія 5: Синтез метил 4-(5-(метиламіно)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензоату:



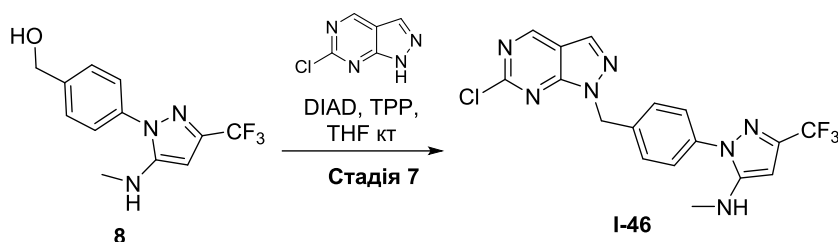
До перемішаного розчину метил 4-(5-(N-метилацетамідо)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензоату 6 (0,650 г, 1,91 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали конц. НСІ (7 мл) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 4 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (20 мл) і екстрагували ЕА (3 × 25 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,500 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 299,98 (М+Н)⁺; ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (д, J = 8,48 Гц, 2Н), 7,68 (д, J = 8,48 Гц, 2Н), 5,80 (с, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 2,89 (с, 3Н).

Стадія 6: Синтез (4-(5-(метиламіно)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)феніл)метанолу:



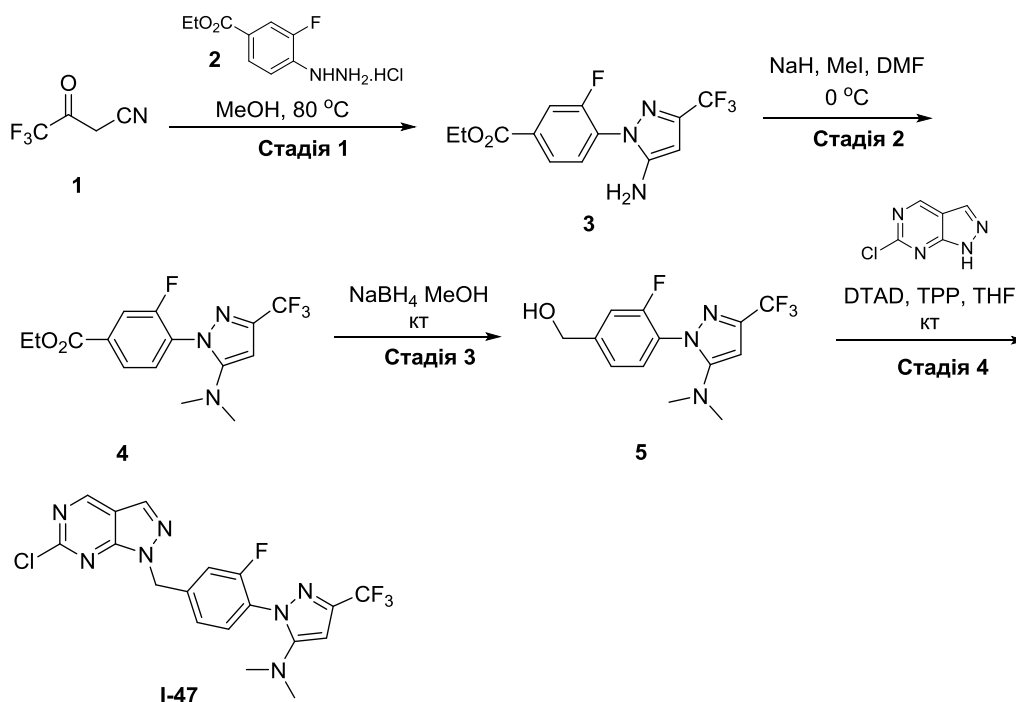
До перемішаного розчину метил 4-(5-(метиламіно)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензоату 7 (0,500 г, 1,67 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С додавали DIBAL-H (1М в толуені, 5,00 мл, 5,02 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 30 хв і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водним NH₄Cl (10 мл). Отриманий розчин розбавляли ЕА (20 мл) і фільтрували через подушку з целіту. Водний шар відокремлювали і повторно екстрагували ЕА (3 × 15 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 50-80% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,400 г). ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,42-7,51 (м, 4Н), 5,89 (с, 1Н), 5,83 (д, J = 4,40 Гц, 1Н), 5,33 (т, J = 5,62 Гц, 1Н), 4,56 (д, J = 5,87 Гц, 2Н), 2,69 (д, J = 4,89 Гц, 3Н).

Стадія 7: Синтез 1-(4-((6-хлор-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-N-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-аміну (I-46):

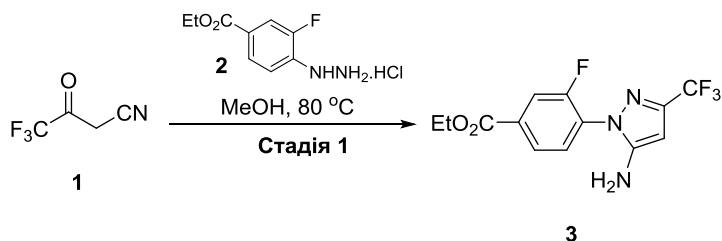


До перемішаного розчину (4-(5-(метиламіно)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)метанолу **8** (0,200 г, 0,738 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,102 г, 0,664 ммоль), DIAD (0,336 г, 1,48 ммоль) і TPP (0,382 г, 1,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (3× 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-40% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,160 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 407,86 (M+H)⁺.

Отримання загального проміжного продукту I-47:



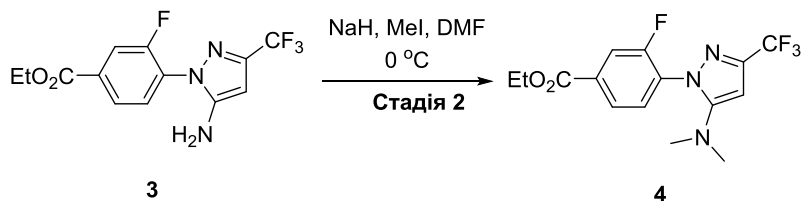
Стадія 1: Синтез етил 4-(5-аміно-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-3-фторбензоату:



До перемішаного розчину 4,4,4-трифторо-3-оксобутаннітрилу **1** (0,500 г, 2,136 ммоль) в метанолі (20 мл) додавали гідрохлорид етил 3-фтор-4-гідразинейлбензоат **2** (0,731 г, 5,341 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали до 80 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали

при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 15-25% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,070 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (д, $J = 9,29$ Гц, 2H), 7,72 (т, $J = 7,83$ Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,75 (с, 1H), 4,37 (к, $J = 6,85$ Гц, 2H), 1,35 (т, $J = 7,09$ Гц, 3H).

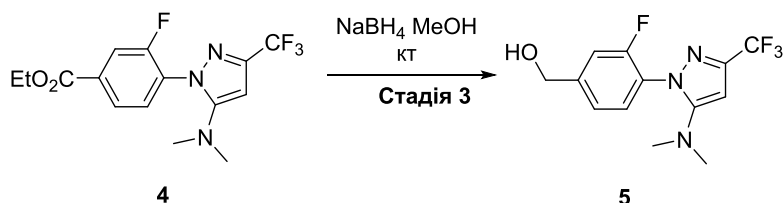
5 Стадія 2: Синтез етил 4-(5-(диметиламіно)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-3-фторбензоату:



10 До перемішаного розчину етил 4-(5-аміно-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-3-фторбензоату 3 (0,250 г, 0,788 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0 °С, додавали 60% дисперсію гідриду натрію в олії (0,063 г, 1,577 ммоль) і метилйодид (0,145 мл, 2,365 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 16 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили крижаною водою (10 мл) і екстрагували ЕА (2 × 20 мл).

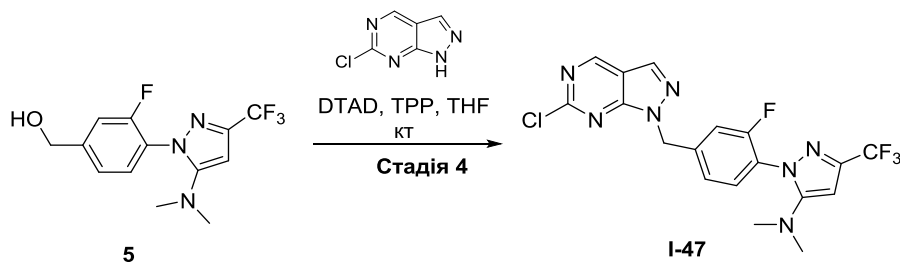
15 Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-10% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,070 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94-8,00 (м, 2H), 7,79-7,85 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,37 (к, $J = 6,85$ Гц, 2H), 2,56 (с, 6H), 1,35 (т, $J = 7,09$ Гц, 3H).

20 Стадія 3: Синтез (4-(5-(диметиламіно)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-3-фторфеніл)метанолу:



25 До охолодженого льодом розчину етил 4-(5-(диметиламіно)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-3-фторбензоату 4 (0,150 г, 0,434 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали порціями боргидрид натрію (0,066 г, 1,739 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом 5 год і за ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водним розчином NH_4Cl (10 мл) і екстрагували ЕА (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 40-50% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,090 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 304,00 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56 (т, $J = 7,98$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 11,47$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 7,98$ Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,49 (т, $J = 5,73$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J = 5,49$ Гц, 2H), 2,54 (с, 6H).

35 Стадія 4: Синтез 1-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)-2-фторфеніл)-N,N-диметил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-аміну (I-47):



40

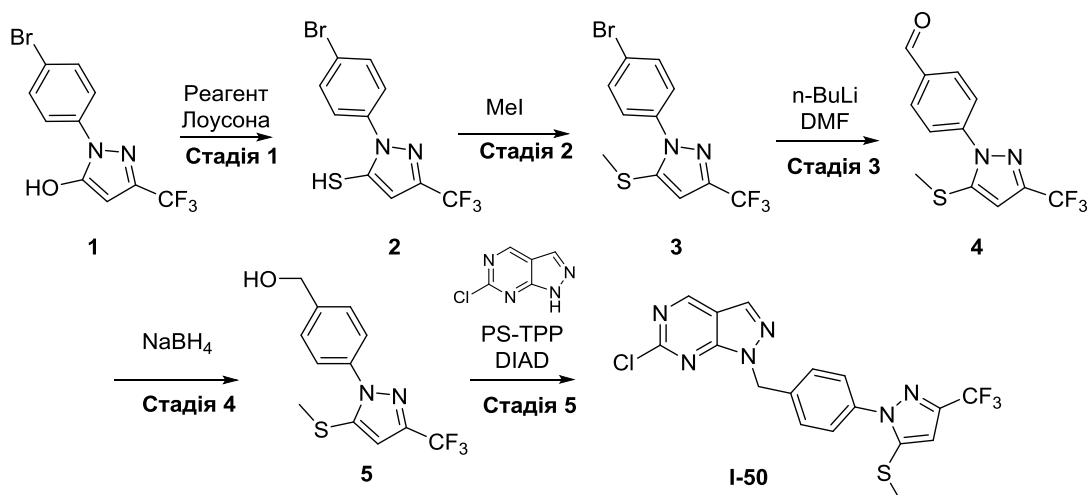
До перемішаного розчину (4-(5-(диметиламіно)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-3-

фторфеніл)метанолу 5 (0,080 г, 0,264 ммоль) в ТГФ (5 мл), додавали 6-хлор-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин (0,036 г, 0,237 ммоль), DTAD (0,119 г, 0,528 ммоль) і ТРР (0,136 г, 0,528 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 1 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-60% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,060 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): *m/z* 440,00 (М+Н)⁺; ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,33 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 7,60 (т, *J* = 8,07 Гц, 1Н), 7,38 (д, *J* = 10,76 Гц, 1Н), 7,21 (д, *J* = 8,31 Гц, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 5,77 (с, 2Н), 2,52 (с, 6Н).

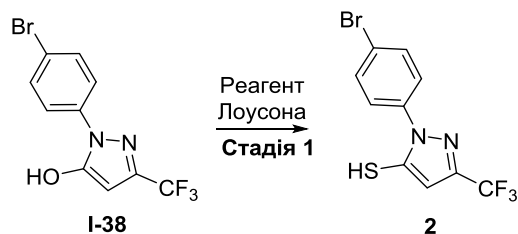
Наступні проміжні продукти були отримані з відповідних гетероциклів і алкілюючих реагентів відповідно до способу отримання І-47:

Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-48		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): <i>m/z</i> 422 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,19 (с, 1Н), 8,12 (с, 1Н) 7,80 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2Н), 7,47 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2Н), 6,08 (с, 1Н), 5,87 (с, 2Н), 2,62 (с, 6Н).
I-49		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): <i>m/z</i> 404,00 (М+Н) ⁺ .

Отримання загального проміжного продукту І-50:



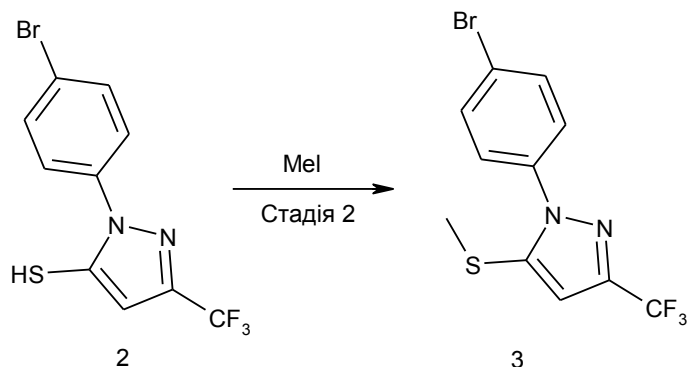
Стадія 1: Синтез 1-(4-бромфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-тіолу:



Проміжний продукт 3

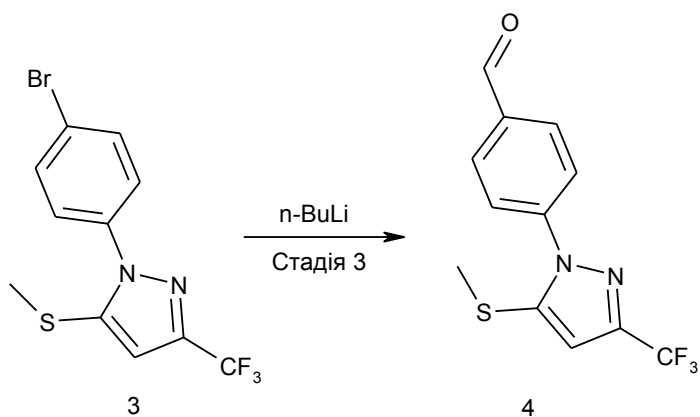
До розчину 1-(4-бромфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-олу (900 мг, 2,94 ммоль) в толуені (40 мл) додавали реагент Лавессона (2,38 г, 5,88 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суспензію фільтрували і фільтрат упарювали насухо з отриманням 2,6 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): *m/z* 323, 325 (М+Н)⁺.

Стадія 2: Синтез 1-(4-бромфеніл)-5-(метилтіо)-3-(трифторметил)-1Н-піразолу:



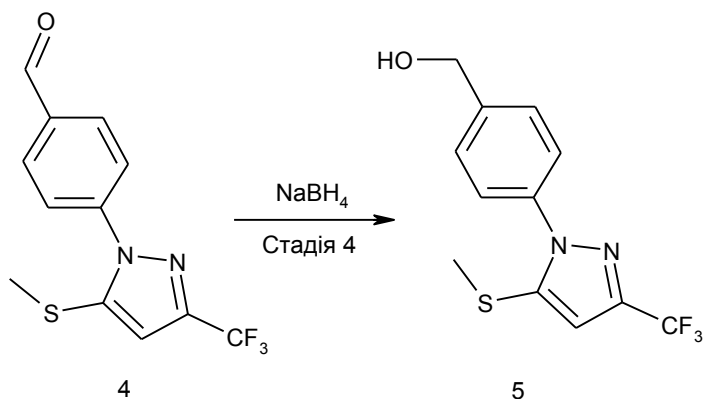
До розчину неочищеного метил 1-(4-бромфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-тіолу (2,6 г, 8,1 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0 °С додавали NaH (388 мг, 9,69 ммоль) порціями протягом 5 хв. Після перемішування суміші при 0 °С протягом 30 хвилин по краплях протягом 2 хвилин додавали MeI (1,72 г, 12,1 ммоль). Реакційну суміш спочатку перемішували при 0 °С, а потім нагрівали до кімнатної температури протягом 3 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили крижаною водою (20 мл) і екстрагували ЕА (20 мл × 3). Органічний шар промивали водою (20 мл × 2) і сольовим розчином (20 мл), сушили над сульфатом натрію (20 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 50:0 до 50:1) з отриманням 650 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 337, 339 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 6,57 (с, 1H), 2,44 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез 4-(5-(метилтіо)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензальдегіду:



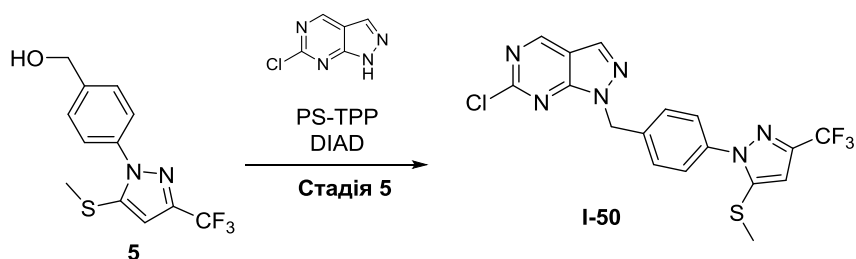
До розчину 1-(4-бромфеніл)-5-(метилтіо)-3-(трифторметил)-1H-піразолу 3 (550 мг, 1,64 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл) при -78 °С додавали n-BuLi (0,98 мл, 2,46 ммоль) по краплях протягом 5 хв. Після перемішування протягом 1 години при -78 °С додавали ДМФА (240 мг, 3,28 ммоль) по краплях протягом 5 хвилин і суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили крижаною водою (20 мл). Отриману суміш екстрагували ЕА (30 мл × 2). Органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 100:1 до 50:1) з отриманням 100 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 287 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,08 (с, 1H), 8,02 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,61 (с, 1H), 2,48 (с, 3H).

Стадія 4: Синтез 4-(5-(метилтіо)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)метанолу:



Отримано відповідно до процедури відновлення I-8. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 289 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,57 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,83 (уш. с, 1H).

Стадія 5: Синтез 6-хлор-1-(4-(5-(метилтіо)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-50):



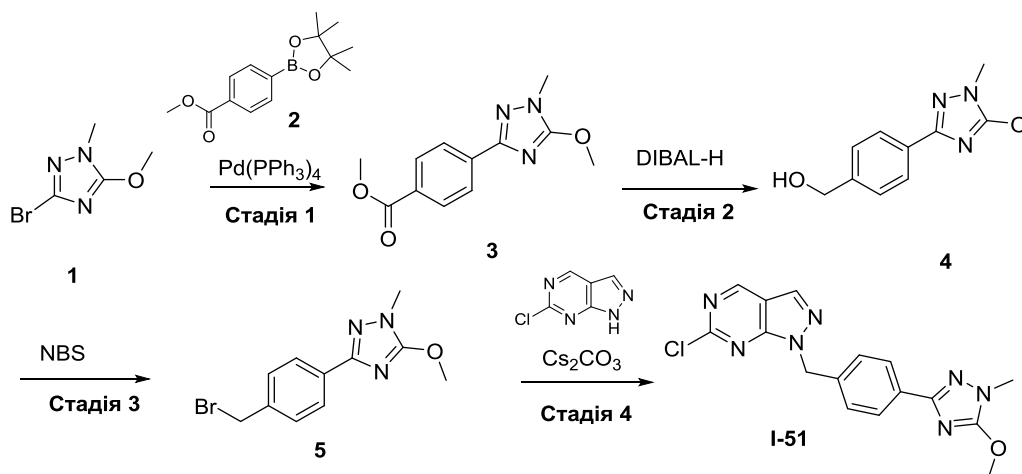
10

До суспензії 5 (130 мг, 0,45 ммоль), 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (90 мг, 0,59 ммоль) і PS-TPP (300 мг, 0,9 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл) при 0 °С додавали DIAD (136 мг, 0,68 ммоль) по краплях протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували на бані з крижаною водою протягом 30 хвилин, а потім повільно нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (20 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 10:1 до 1:0) з отриманням 160 мг неочищеного продукту. Неочищений продукт додатково очищали препаративною ВЕРХ (метод А) з отриманням 30 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 425 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,06 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,59-7,45 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 5,70 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

15

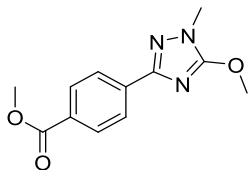
20

Отримання загального проміжного продукту I-51:



25

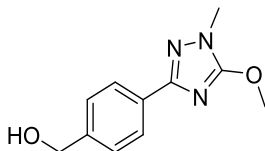
Стадія 1: Синтез метил 4-(5-метокси-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)бензоату:



До суміші 3-бром-5-метокси-1-метил-1H-1,2,4-триазолу (500 мг, 2,60 ммоль), метил 4-
 5 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (1,02 г, 3,91 ммоль),
 трициклогексилфосфіну (219,07 мг, 0,78 ммоль), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (2,08 г, 7,81 ммоль) в діоксані (26
 мл) і H_2O (1,3 мл) додавали $Pd_2(dba)_3$ (238,45 мг, 0,26 ммоль) в атмосфері азоту. Отриману
 суміш перемішували при 90 °C протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз
 ТШХ, реакцію гасили водою (30 мл) і екстрагували ЕА (25 мл × 3). Об'єднаний органічний шар
 10 сушили безводним Na_2SO_4 (30 г), фільтрували та упарювали, отримуючи неочищений продукт.
 Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (РЕ: ЕА = 10:1) з отриманням 650
 мг зазначеної в заголовку сполуки. 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (с., 4H), 4,17 (с, 3H), 3,93 (с,
 3H), 3,68 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез (4-(5-метокси-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)метанолу:

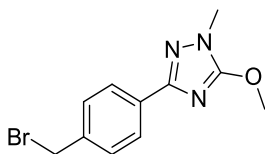
15



До розчину метил 4-(5-метокси-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)бензоату (650 мг, 2,63 ммоль)
 в ТГФ (26 мл) при 0 °C додавали DIBAL-H (1,5 М, 7,9 мл, 11,9 ммоль) по краплях протягом 15 хв.
 20 Отриману суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год, потім повільно розбавляли насиченим
 водним розчином NH_4Cl (10 мл). Отриману суспензію перемішували на бані з крижаною водою
 протягом додаткових 30 хв, а потім фільтрували для видалення твердих речовин. Осад на
 фільтрі промивали ЕА (30 мл × 4), і отриманий фільтрат промивали сольовим розчином (50 мл).
 Після розділення органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 (30 г), фільтрували і
 25 упарювали з отриманням неочищеного залишку, який очищали хроматографією на силікагелі
 (РЕ: ЕА = від 3:1 до 2:1), отримуючи 500 мг зазначеної в заголовку сполуки. 1H -ЯМР (300 МГц,
 $CDCl_3$) δ 8,00 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,73 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,67
 (с, 3H), 1,70 (т, J = 6,0 Гц, 1H).

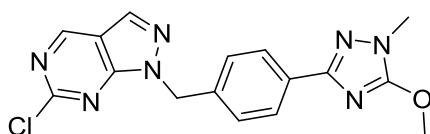
Стадія 3: Синтез 3-(4-(хлорметил)феніл)-5-метокси-1-метил-1H-1,2,4-триазолу:

30



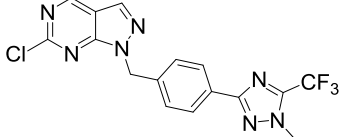
До розчину (4-(5-метокси-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)метанолу (450 мг, 2,05
 ммоль) в DCM (25 мл) при к.т. додавали PPh_3 (592 мг, 2,26 ммоль) і NBS (438 мг, 2,05 ммоль)
 35 однією порцією. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин.
 Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакційну суміш упарювали у вакуумі і
 неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 5:1 до 3:1) з
 отриманням 480 мг зазначеної в заголовку сполуки. 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98 (д, J = 8,4
 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,66 (с, 3H).

40 Стадія 4: Синтез 6-хлор-1-(4-(5-метокси-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)бензил)-1H-
 піразоло[3,4-d]піримідину (I-51):

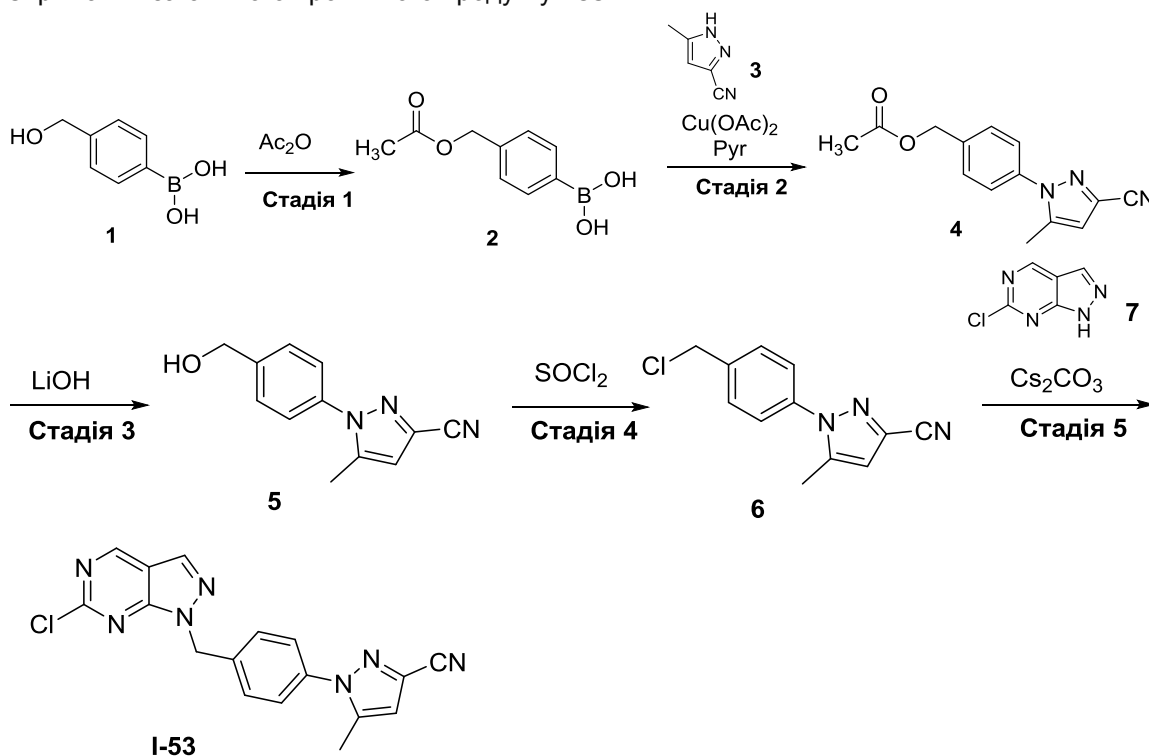


До розчину 3-(4-(хлорметил)феніл)-5-метокси-1-метил-1H-1,2,4-триазолу (480 мг, 1,70 ммоль) і 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (316 мг, 2,04 ммоль) в ДМФА (17 мл) додавали Cs₂CO₃ (1,66 г, 5,10 ммоль) однією порцією і реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 1 години. Після завершення реакції (на що вказує аналіз ТШХ) суміш охолоджували до кімнатної температури. Потім реакцію гасили крижаною водою (30 мл) і екстрагували ЕА (50 мл × 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (40 мл × 3), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 1:1 до 1:3) з отриманням 220 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 356 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,03 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (д, J = 81 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,65 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,64 (с, 3H).

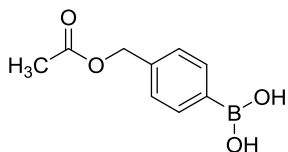
Наступний проміжний продукт був отриманий з відповідного гетероциклу і алкілюючого реагенту відповідно до способу отримання I-51:

Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-52		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,05 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,67 (с, 2H), 4,08 (с, 3H).

Отримання загального проміжного продукту I-53



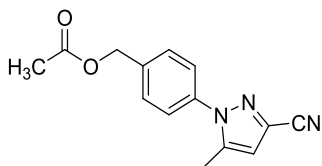
Стадія 1: Синтез (4-(Ацетоксиметил)феніл)боронової кислоти:



Суміш (4-(гідроксиметил)феніл)боронової кислоти (3 г, 0,02 моль) і оцтового ангідриду (4,08 г, 0,04 моль) в піридині (5 мл, 0,062 моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш виливали в розведений водний розчин HCl (2 н., 20 мл) і екстрагували ЕА (30 мл × 2). Об'єднану органічну фазу промивали

насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали у вакуумі з отриманням 4,5 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,04 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,13 (с, 2H), 2,11 (с, 3H).

5 Стадія 2: Синтез 4-(3-ціано-5-метил-1H-піразол-1-іл)бензилацетату:



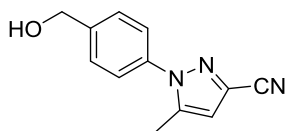
10 До суміші (4-(ацетоксиметил)феніл)боронової кислоти (1,087 г, 5,60 ммоль), 5-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу (500 мг, 11,60 ммоль), триетиламіну (709 мг, 4,67 ммоль), піридину (1,11 г, 14,07 ммоль) в DCM (20 мл), додавали моногідрат ацетату міді (1,14 г, 6,26 ммоль), і отриману суміш перемішували при 40 °C протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили додаванням води (20 мл) і екстрагували DCM (20 мл x 2). Об'єднану органічну фазу промивали водою (20 мл), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і

15 упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі на діоксиді кремнію (РЕ: ЕА = від 30:1 до 6:1) з отриманням 390 мг зазначеної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 256 (M+H)⁺; ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,51 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Стадія 3 Синтез 1-(4-(гідроксиметил)феніл)-5-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу:

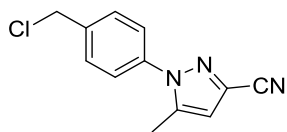
20



25 До розчину 4-(3-ціано-5-метил-1H-піразол-1-іл)бензилацетату (390 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (40 мл) і воді (5 мл) додавали гідроксид літію (128 мг, 3,06 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили крижаною водою (10 мл). Отриману суміш екстрагували ЕА (10 мл x 2) і шари розділяли. Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (10 г), фільтрували і упарювали з отриманням 300 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 214 (M+H)⁺; ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,47

30 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

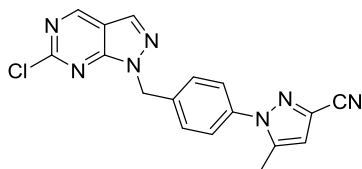
Стадія 4: Синтез 1-(4-(хлорметил)феніл)-5-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу:



35 До розчину 1-(4-(гідроксиметил)феніл)-5-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу (300 мг, 0,96 ммоль) в DCE (6 мл) додавали SOCl_2 (341 мг, 2,87 ммоль) однією порцією. Після додавання реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1 години. Після того, як реакція завершилася, як показав аналіз ТШХ, реакційну суміш упарювали досуха у вакуумі з отриманням 330 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z

40 232 (M+H)⁺; ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,10 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).

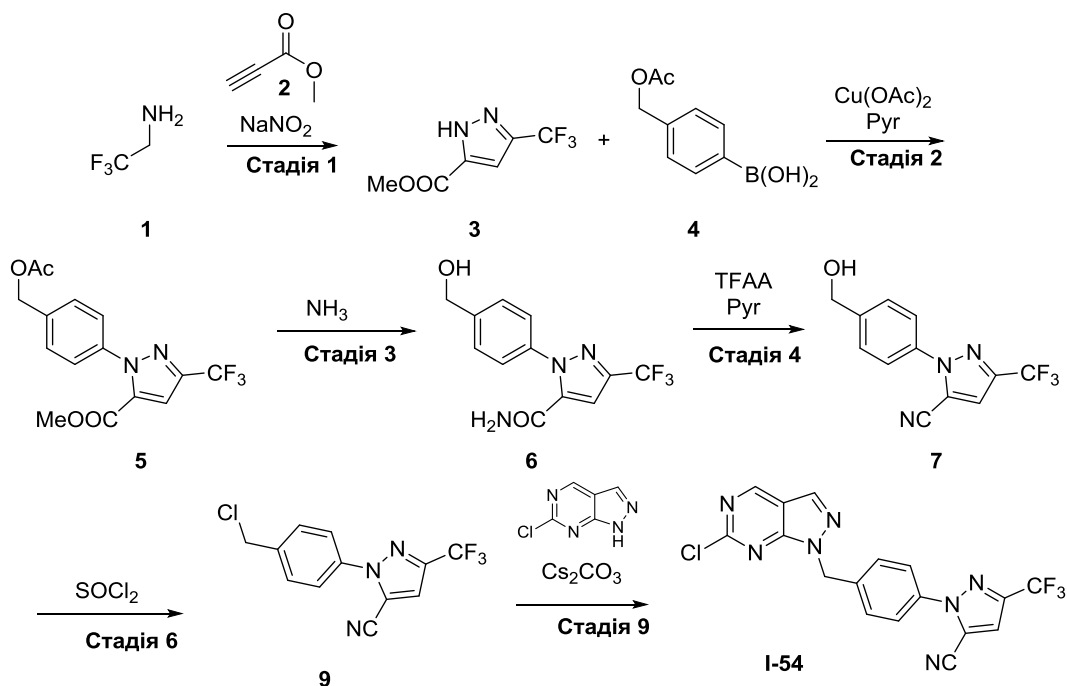
Стадія 5: Синтез 1-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-5-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу (I-53):



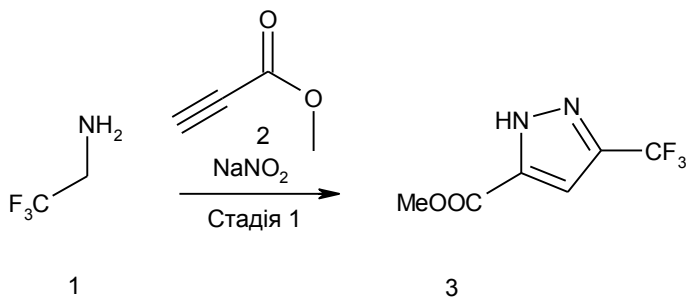
45

До розчину 1-(4-(хлорметил)феніл)-5-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу (330 мг, 1,43 ммоль) в ДМФА (5 мл) додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (220 мг, 1,43 ммоль) і карбонат калію (590 мг, 4,29 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили водою (10 мл) і екстрагували ЕА (10 мл × 2). Об'єднану органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом натрію (10 г), фільтрували і упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 10:1 до 2:1) з отриманням 188 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 350 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 9,07 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,71 (с, 2H), 2,36 (с, 3H).

Отримання загального проміжного продукту I-54:

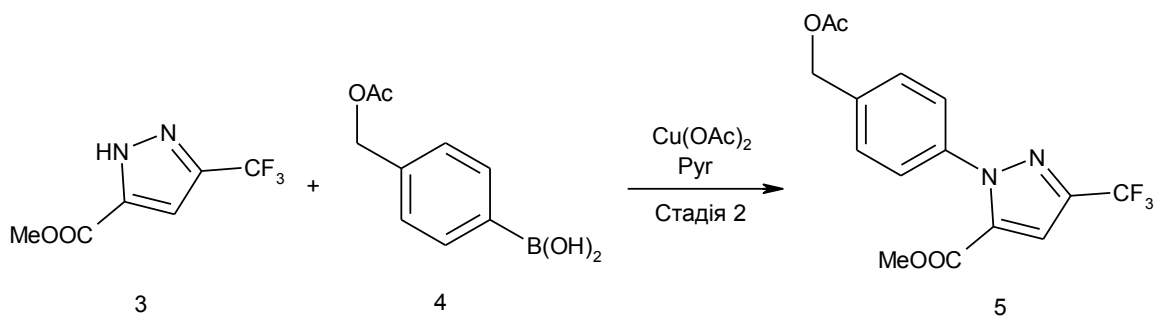


Стадія 1: Синтез метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-карбоксилату:



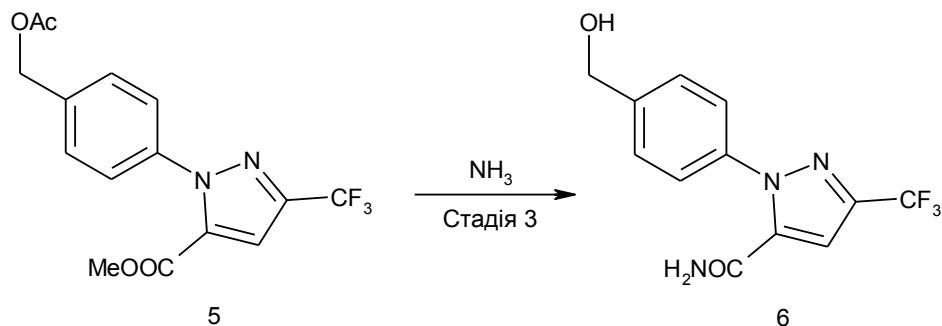
До розчину метилпропіолату 2 (500 мг, 5,94 ммоль) в DCM (4,0 мл) при кімнатній температурі додавали водний розчин NaNO₂ (613 мг NaNO₂ в 2,0 мл води) частинами. Після додавання реакційну суміш охолоджували на бані з крижаною водою і до реакційної суміші порціями протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид 2,2,2-трифторетанаміну 1 (1,2 г, 8,9 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год, а потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили водою (30 мл) і екстрагували DCM (30 мл × 2). Органічний шар сушили над сульфатом натрію (20 г), фільтрували і упарювали, отримуючи 1,1 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 195 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,41 (уш. с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,98 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез метил 1-(4-(ацетоксиметил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-карбоксилату:



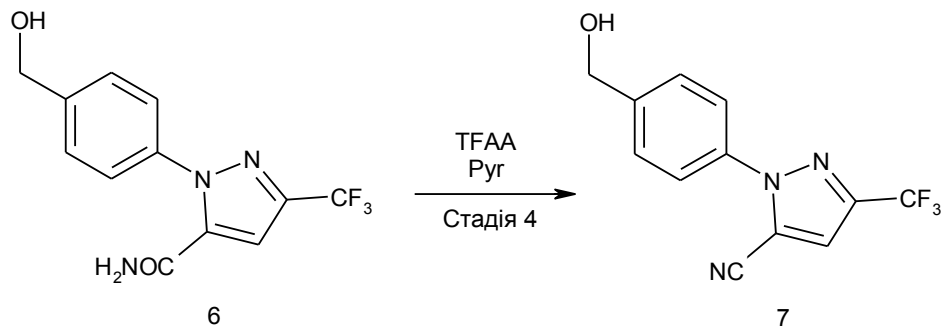
До суміші метил 3-(трифторметил)-1H-піразол-5-карбоксилату 3 (870 мг, 4,48 ммоль) і (4-(ацетоксиметил)феніл)боронової кислоти (1,1 г, 5,8 ммоль) в DCM (20 мл) і DCE (20 мл), додавали $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,2 г, 6,7 ммоль) і піридин (709 мг, 8,96 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш фільтрували і осад на фільтрі промивали DCM (30 мл). Об'єднаний фільтрат промивали водою (30 мл × 2), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = 9:1) з отриманням 1,1 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 343 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,51(м, 4H), 7,08 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,14 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез 1-(4-(гідроксиметил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-карбоксаміду:



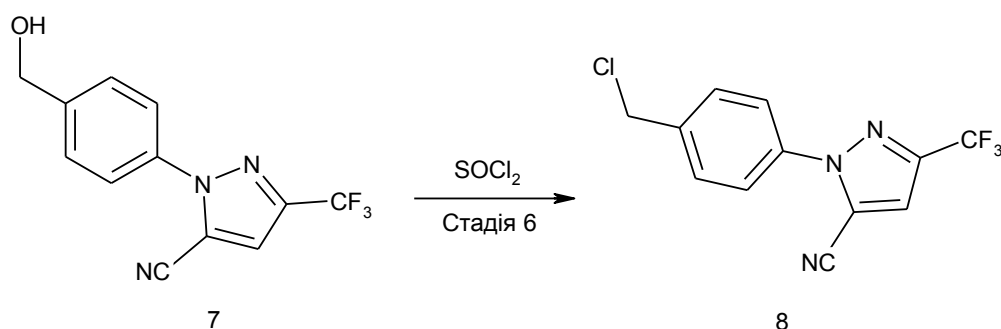
До насиченого метанольного розчину аміаку (10 мл, 7 н.) додавали метил 1-(4-(ацетоксиметил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-карбоксилат 5 (1,1 г, 3,2 ммоль) за один прийом. Реакційну суміш перемішували в закритій пробірці при 50 °C протягом 6 годин. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію (40 мл) і екстрагували ЕА (50 мл × 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (30 мл), сольовим розчином (30 мл), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: DCM:MeOH = від 50:1 до 20:1) з отриманням 530 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 286 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,43-7,51(м, 4H), 7,19 (с, 1H), 4,68 (с, 2H).

Стадія 4: Синтез 1-(4-(гідроксиметил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-карбонітрилу:



Сполуку синтезували відповідно до процедури з I-44, Стадія 4. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 267 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 4,83 (с, 2H).

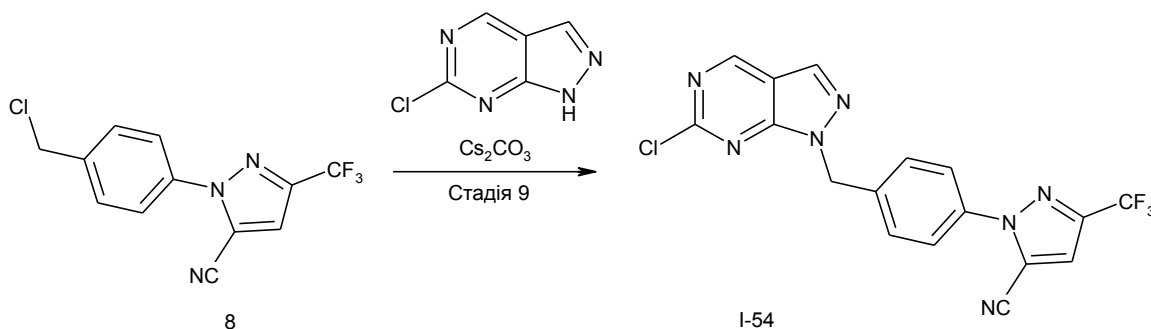
Стадія 5: Синтез 1-(4-(хлорметил)феніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-карбонітрилу:



5 Сполуку синтезували відповідно до процедури отримання загального проміжного продукту I-8. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 286 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 4,66 (с, 2H).

Стадія 6: Синтез 1-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-карбонітрилу (I-54):

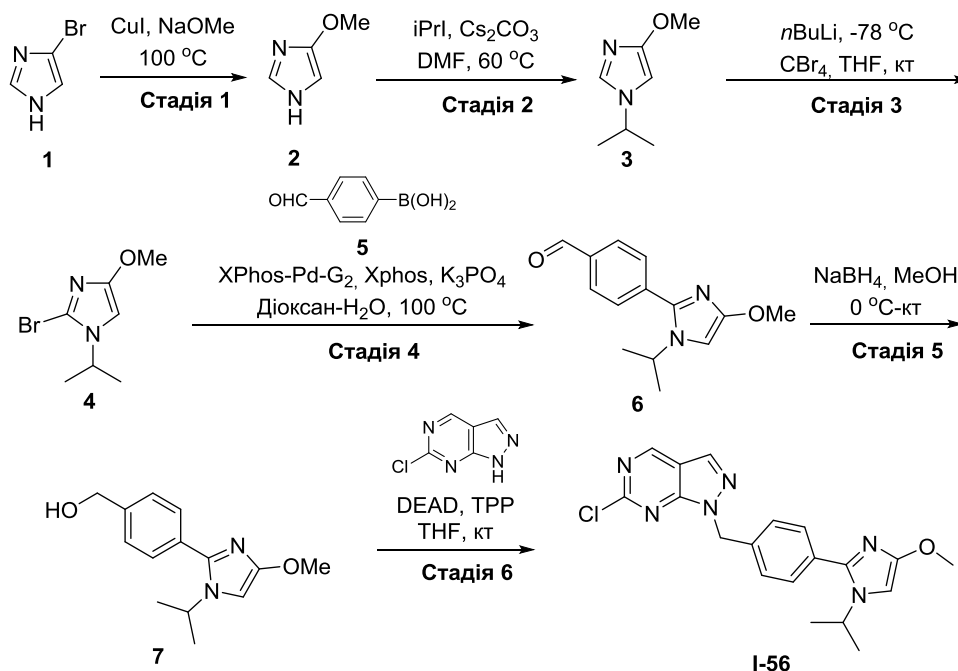
10



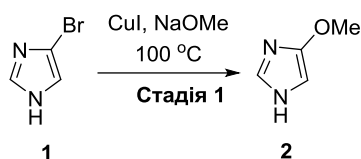
Сполуку синтезували відповідно до процедури отримання загального проміжного продукту I-8. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 404 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,08 (с, 1H), 8,20 (с, 1H) 7,71 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 5,72 (с, 2H).

15

Отримання загального проміжного продукту I-56:

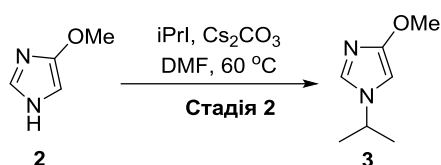


Стадія 1: Синтез 4-метокси-1H-імідазолу:



- 5 До перемішаного розчину 4-бром-1H-імідазолу 1 (15,0 г, 102 ммоль) в розчині NaOMe (150 мл) додавали йодид міді (3,87 г, 20,4 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-80% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,50 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,61 (уш. с, 1H), 7,25 (уш. с, 1H), 6,39 (уш. с, 1H), 3,64 (с, 3H).
- 10

Стадія 2: Синтез 1-ізопропіл-4-метокси-1H-імідазолу:



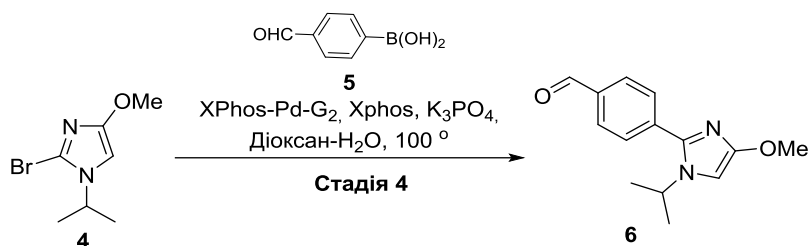
- 15 До перемішаного розчину 4-метокси-1H-імідазолу 2 (1,50 г, 15,3 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали Cs₂CO₃ (9,90 г, 30,6 ммоль) і ізопропілйодид (3,88 г, 23,0 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (3 × 30 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі за розміром, використовуючи 0-50% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,00 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 140,98 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,29 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,26 (тд, J = 6,79, 13,33 Гц, 1H), 3,63 (д, J = 0,98 Гц, 3H), 1,35 (дд, J = 0,98, 6,85 Гц, 6H).
- 20
- 25

Стадія 3: Синтез 2-бром-1-ізопропіл-4-метокси-1H-імідазолу:



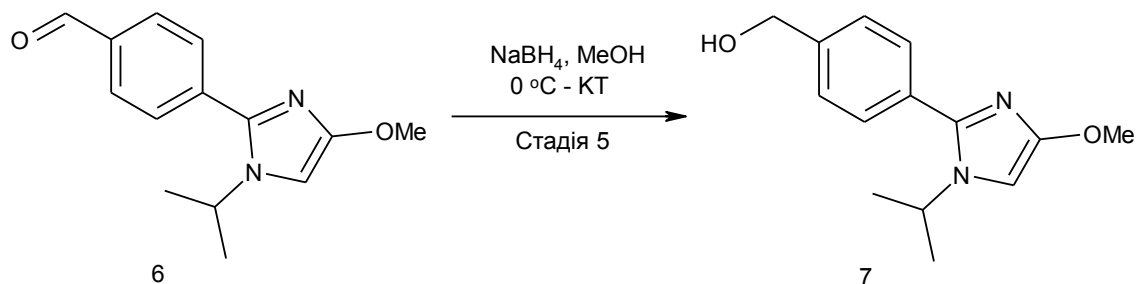
- 30 До перемішаного розчину 1-ізопропіл-4-метокси-1H-імідазолу 3 (1,00 г, 7,14 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °C додавали n-BuLi (1,6 М в гексані, 6,69 мл, 10,7 ммоль) по краплях. Отриманий розчин перемішували протягом 15 хвилин при -78 °C, а потім додавали CBr₄ (3,50 г, 10,7 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (30 мл) і екстрагували ЕА (3 × 50 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,700 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 221,19 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,81 (с, 1H), 4,34 (тд, J = 6,79, 13,33 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 1,34 (д, J = 6,85 Гц, 6H).
- 35
- 40

Стадія 4: Синтез 4-(1-ізопропіл-4-метокси-1H-імідазол-2-іл)бензальдегіду:



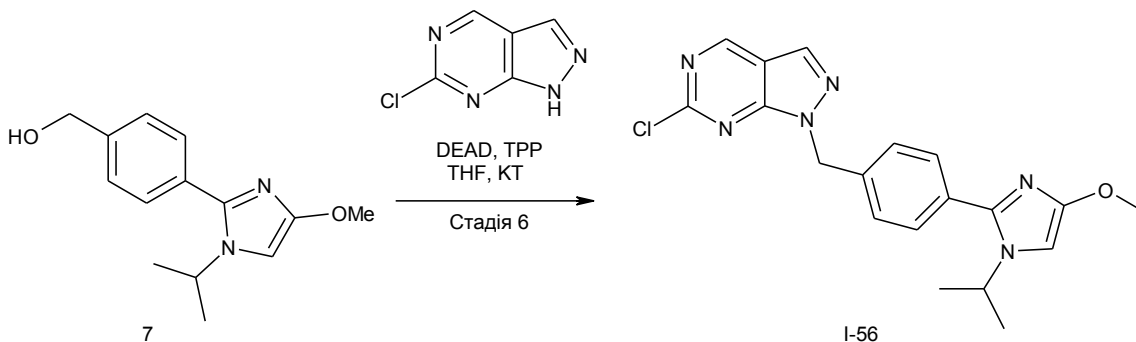
До перемішаного розчину 2-бром-1-ізопропіл-4-метокси-1H-імідазолу 4 (0,700 г, 3,21 ммоль) в діоксані:H₂O (15:3 мл) додавали K₃PO₄ (1,36 г, 6,42 ммоль) і (4-формілфеніл)боронову кислоту 5 (0,621 г, 4,17 ммоль). Отриману суміш дегазували аргоном протягом 10 хв, а потім обробляли XPhos (0,152 г, 0,321 ммоль) і XPhos-Pd-G₂ (0,126 г, 0,160 ммоль) в герметичній пробірці. Реакційну суміш додатково дегазували аргоном протягом 10 хв, а потім нагрівали при 100 °C протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (3× 30 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-20% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,400 г).

Стадія 5: Синтез (4-(1-ізопропіл-4-метокси-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу:



До перемішаного розчину 4-(1-ізопропіл-4-метокси-1H-імідазол-2-іл)бензальдегіду 6 (0,400 г, 1,64 ммоль) в метанолі (4 мл) при 0 °C додавали боргідрид натрію (0,063 г, 1,64 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (10 мл) і екстрагували ЕА (3× 30 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-70% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,250 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 247,04 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,37-7,46 (м, 4H), 6,75 (с, 1H), 4,54 (д, J = 5,87 Гц, 2H), 4,43 (тт, J = 6,79, 13,27 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 1,35 (д, J = 6,85 Гц, 6H).

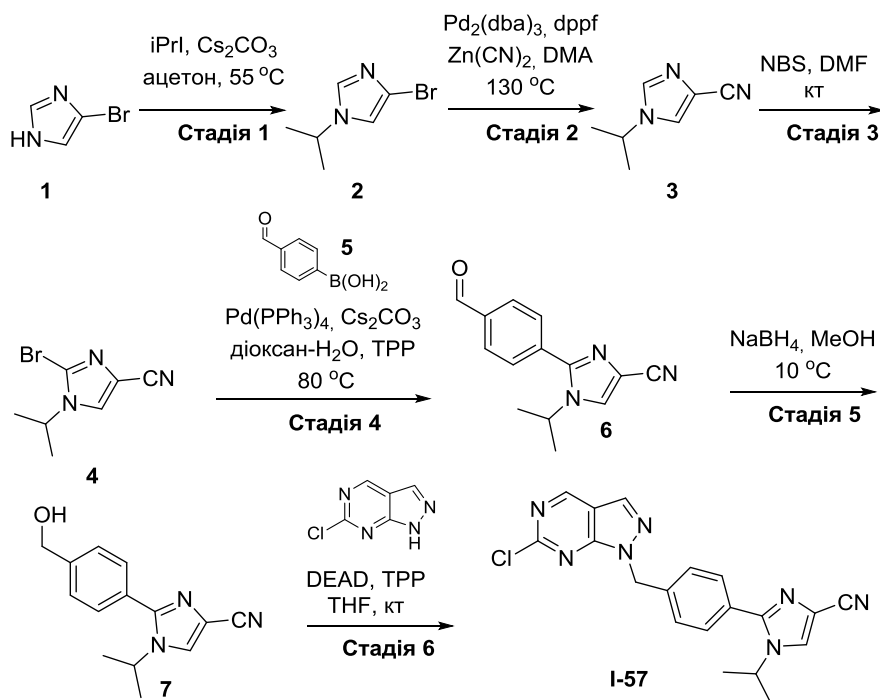
Стадія 6: Синтез 6-хлор-1-(4-(1-ізопропіл-4-метокси-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-56):



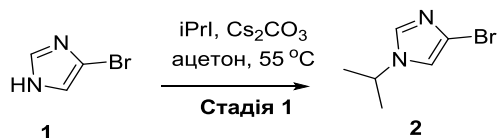
До перемішаного розчину (4-(1-ізопропіл-4-метокси-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу 7 (0,250 г, 1,02 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °C додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,156

г, 1,02 ммоль), DEAD (0,357 г, 2,03 ммоль) і TPP (0,532 г, 2,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (3× 30 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,120 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 383,04 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,45 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,36-4,42 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,33 (д, J = 6,85 Гц, 6H).

Отримання загального проміжного продукту І-57:

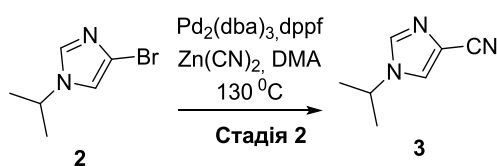


Стадія 1: Синтез 4-бром-1-ізопропіл-1H-імідазолу:



До перемішаного розчину 4-бром-1H-імідазолу 1 (10,0 г, 68,0 ммоль) в ацетоні (200 мл) додавали Cs₂CO₃ (22,1 г, 74,8 ммоль) та ізопропілйодид (12,7 г, 74,8 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали при 55 °C протягом 15 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь шар целіту. Фільтрат упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (9,00 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 191 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,69 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 1,50 Гц, 1H), 4,39 (тд, J = 6,73, 13,46 Гц, 1H), 1,38 (д, J = 6,98 Гц, 6H).

Стадія 2: Синтез 1-ізопропіл-1H-імідазол-4-карбонітрилу:



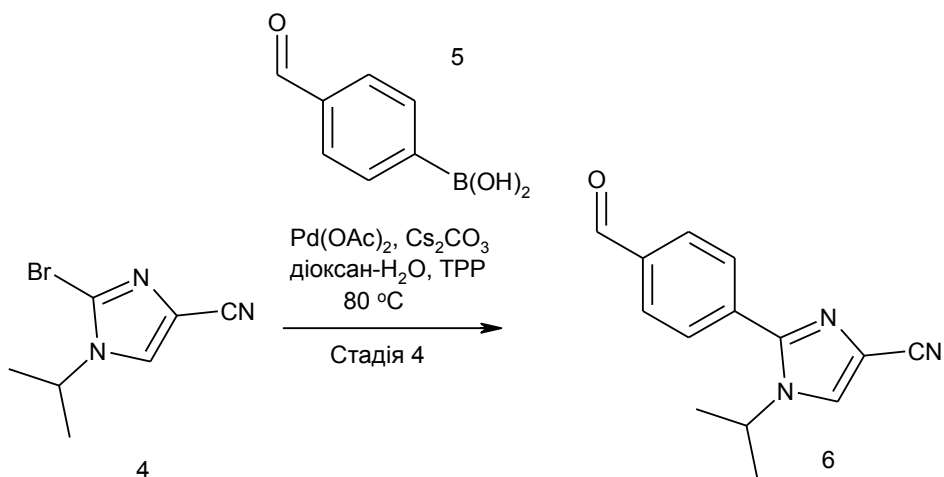
До перемішаного розчину 4-бром-1-ізопропіл-1H-імідазолу 2 (5,00 г, 26,4 ммоль) в DMA (50 мл) при кімнатній температурі додавали $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (6,17 г, 52,9 ммоль). Потім отриману суміш дегазували аргоном протягом 10 хв. До отриманої реакційної суміші додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,40 г, 2,64 ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (2,92 г, 5,29 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали в запаєній пробірці при 130 °C протягом 6 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водним аміаком (30 мл) і екстрагували ЕА (100 мл). Органічний шар промивали водою (2 × 200 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-40% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,10 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 135,9 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,27 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 4,49 (квін, J = 6,60, 13,21 Гц, 1H), 1,41 (д, J = 6,85 Гц, 6H).

Стадія 3: Синтез 2-бром-1-ізопропіл-1H-імідазол-4-карбонітрилу:



До перемішаного розчину метил 1-ізопропіл-1H-імідазол-4-карбонітрилу 3 (2,00 г, 14,79 ммоль) в ДМФА (20 мл) при кімнатній температурі додавали NBS (5,26 г, 29,6 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 4 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-60% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,50 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР-); m/z 213,8 (M-H); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,25 (с, 1H), 4,40-4,49 (м, 1H), 1,45 (д, J = 6,48 Гц, 6H).

Стадія 4: Синтез 2-(4-формілфеніл)-1-ізопропіл-1H-імідазол-4-карбонітрилу:

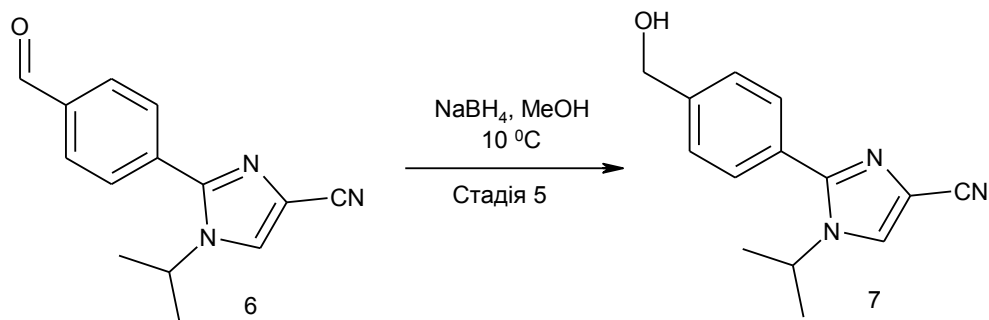


До перемішаного розчину 2-бром-1-ізопропіл-1H-імідазол-4-карбонітрилу 4 (0,840 г, 5,60 ммоль) в діоксані: H₂O (2:1) (75 мл) додавали Cs_2CO_3 (3,64 г, 11,2 ммоль) і (4-формілфеніл)боронову кислоту 5 (1,2 г, 5,60 ммоль). Отриману суміш дегазували аргоном протягом 10 хв. До реакційної суміші додавали трифенілфосфін (0,586 г, 2,24 ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,251 г, 1,12 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали в запаєній пробірці при 80 °C протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (10 мл) і екстрагували ЕА (60 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-40% ЕА в гексані в якості елюента, з

отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,800 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 240,10 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,11 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,11 (д, $J = 7,83$ Гц, 2H), 7,78 (д, $J = 7,83$ Гц, 2H), 4,33 (тд, $J = 6,42, 13,08$ Гц, 1H), 1,42 (д, $J = 6,85$ Гц, 6H).

Стадія 5: Синтез 2-(4-(гідроксиметил)феніл)-1-ізопропіл-1H-імідазол-4-карбонітрилу:

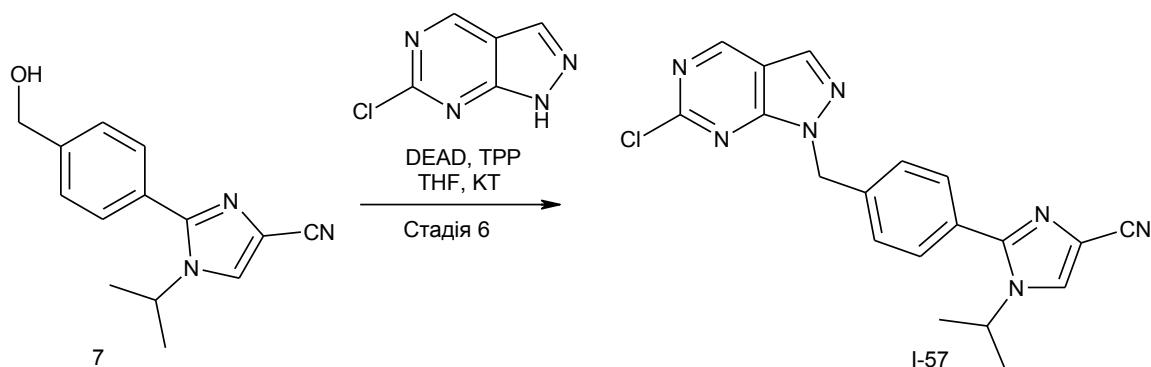
5



До перемішаного розчину 2-(4-формілфеніл)-1-ізопропіл-1H-імідазол-4-карбонітрилу 6 (0,750 г, 3,134 ммоль) в метанолі (15 мл) при 10 °С додавали боргідрид натрію (0,059 г, 1,567 ммоль). Отриману суміш перемішували при тій самій температурі протягом 30 хв. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували DCM (100 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-80% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,700 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 242 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,23 (с, 1H), 7,51-7,55 (м, 2H), 7,44-7,49 (м, 2H), 5,34 (т, $J = 5,87$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J = 5,87$ Гц, 2H), 4,29 (тд, $J = 6,60, 13,21$ Гц, 1H), 1,40 (д, $J = 6,85$ Гц, 6H).

Стадія 6: Синтез 2-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-ізопропіл-1H-імідазол-4-карбонітрилу (I-57).

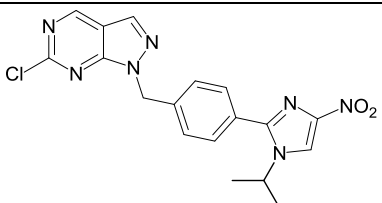
20



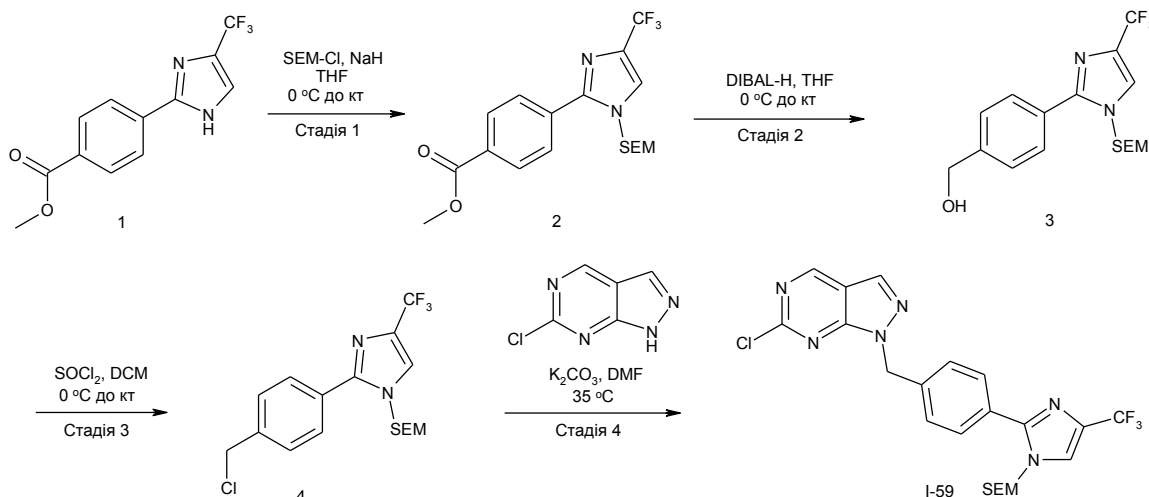
До перемішаного розчину 2-(4-(гідроксиметил)феніл)-1-ізопропіл-1H-імідазол-4-карбонітрилу 7 (0,319 г, 2,07 ммоль) і TPP (0,812 г, 3,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали DEAD (0,540 г, 3,11 ммоль) і 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,500 г, 2,07 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі, і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску, а залишився залишок розчиняли у воді (50 мл) і екстрагували ЕА (50 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,250 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 377,9 ($M+H$)⁺.

Наступний проміжний продукт був отриманий з 4-нітро-1H-імідазолу згідно зі способом отримання I-57:

35

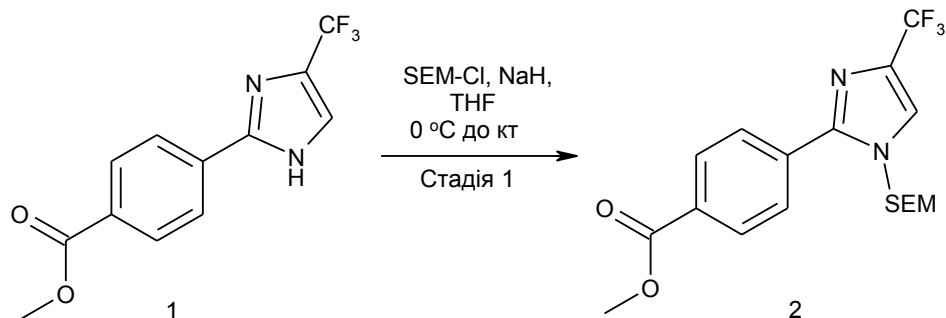
Проміжний продукт	Структура	Аналітичні дані
I-58		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 397,90 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,48 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,76 (с, 2H), 3,97 (тд, J = 6,54, 13,34 Гц, 1H), 1,35 (д, J = 6,48 Гц, 6H).

Отримання загального проміжного продукту I-59:



5

Стадія 1: Синтез Метил-4-(4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)бензоату:

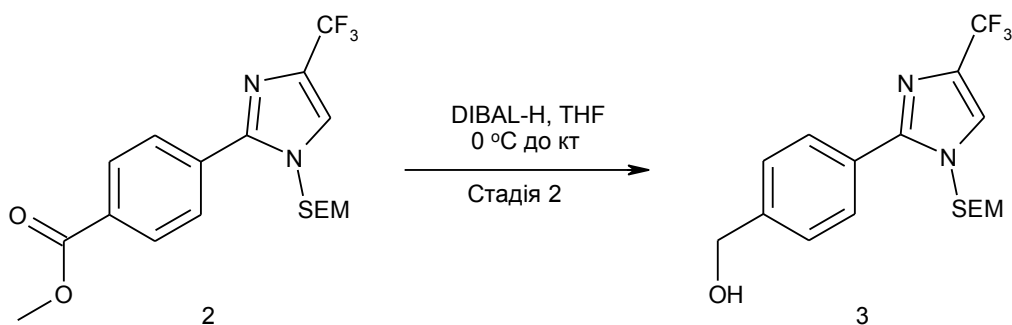


10

До охолодженого льодом розчину метил 4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензоату (14,5 г, 53,0 ммоль) в ТГФ (300 мл) додавали NaH (60% дисперсія в мінеральному маслі) (3,23 г, 80,0 ммоль) порціями протягом 5 хв. Отриману суміш перемішували при тій самій температурі протягом 30 хвилин, потім додавали по краплях SEM-Cl (14,2 мл, 80,0 ммоль) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще 3 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили крижаною водою і екстрагували ЕА. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-3,5% ЕА в гексані, з отриманням 15,00 г зазначеної в заголовку сполуки і 1,20 г небажаного регіоізомера. PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 400,98 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (с, 1H), 8,06 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,96 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,44 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,57 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 0,83 (т, J = 8,1 Гц, 2H), -0,06 (с, 9H).

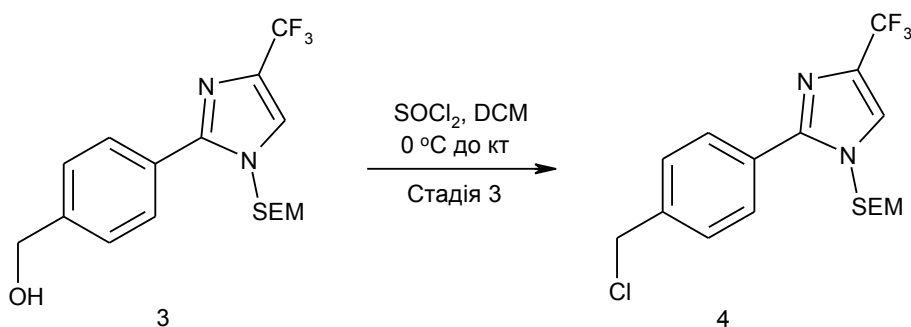
Стадія 3: Синтез (4-(4-(Трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу:

25



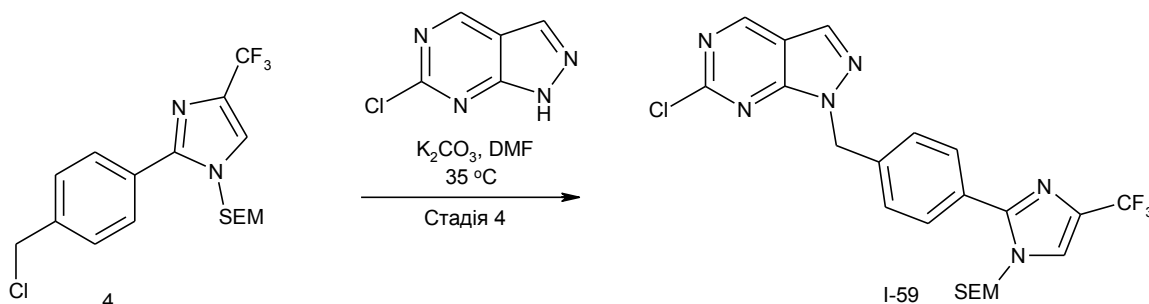
До перемішаного розчину метил 4-(4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)бензоату (10,0 г, 25,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0 °С додавали DIBAL-H (1М в толуені, 125 мл, 125 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення до реакційної суміші додавали воду і екстрагували ЕА. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 8,10 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 372,97 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,36 (с, 2H), 5,29 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,56 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 0,79-0,86 (м, 2H), -0,04 (с, 9H).

Стадія 4: Синтез 2-(4-(хлорметил)феніл)-4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазолу:



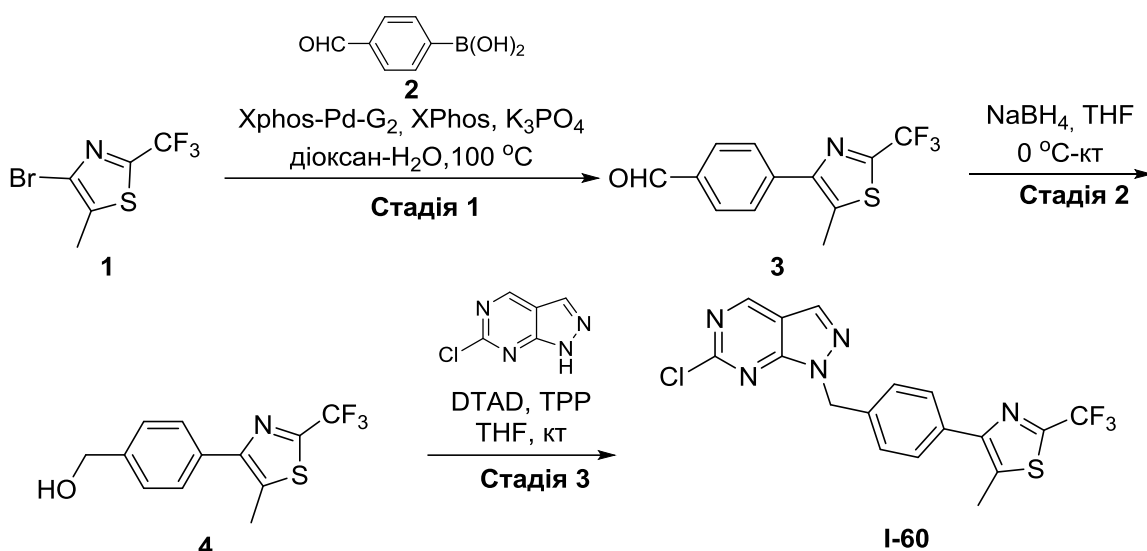
До перемішаного розчину (4-(4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу (2,50 г, 6,72 ммоль) в DCM (50 мл) при 0 °С додавали SOCl₂ (1,46 мл, 20,1 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃ (~ 50 мл) при 0 °С, розбавляли водою (200 мл) і екстрагували DCM (2 x 200 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 2,40 г зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували як таку в подальшій реакції без додаткового очищення. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 390,85 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,81 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,62 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 0,91-1,01 (м, 2H), -0,06 (м, 9H).

Стадія 5: Синтез 6-хлор-1-(4-(4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-59):

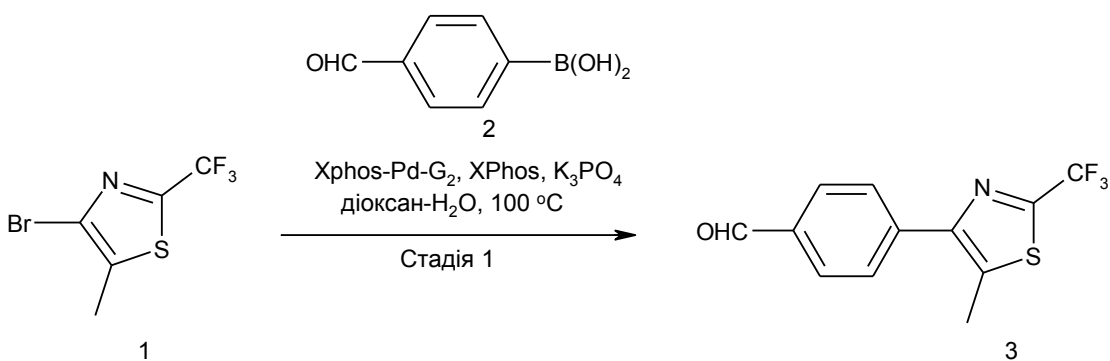


Розчин 2-(4-(хлорметил)феніл)-4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-імідазолу (2,52 г, 6,46 ммоль), 6-хлор-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину (1,00 г, 6,46 ммоль) і K_2CO_3 (2,32 г, 16,10 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемішували при 35 °С протягом 16 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ і РХМС. Після завершення реакційну суміш розбавляли холодною водою (100 мл) і екстрагували ЕА (3 x 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали крижаною водою (3x 200 мл), а потім сольовим розчином (200 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 50-100% ЕА в гексані, з отриманням 1,25 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 509,01 ($M+H$)⁺; ¹Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,78 (д, $J = 7,4$ Гц, 2Н), 7,41-7,49 (м, 3Н), 5,70 (с, 2Н), 5,26 (с, 2Н), 3,59 (т, $J = 7,9$ Гц, 2Н), 0,94 (т, $J = 8,1$ Гц, 2Н), -0,01 (с, 9Н).

Отримання загального проміжного продукту І-60:



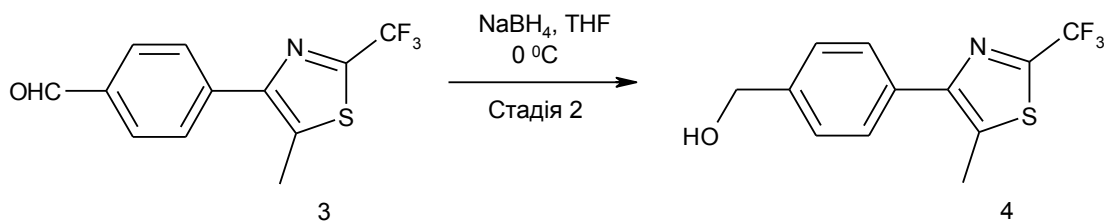
Стадія 1: Синтез 4-(5-метил-2-(трифторметил)тіазол-4-іл)бензальдегіду:



До перемішаного розчину 4-бром-5-метил-2-(трифторметил)тіазолу 1 (1,00 г, 4,10 ммоль) в діоксані: Н₂О (4:1, 12,5 мл) додавали К₃РО₄ (1,73 г, 8,20 ммоль), (4-формілфеніл)боронову кислоту 2 (0,730 г, 4,92 ммоль) і суміш дегазували аргонем протягом 15 хвилин. До отриманої реакційної суміші додавали XPhos (0,195 г, 0,410 ммоль) і Pd-XPhos-G₂ (0,161 г, 0,205 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш додатково нагрівали в герметичній трубці при 100 °С протягом 4 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ЕА (3x 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-50% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,00 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 271,99 ($M+H$)⁺; ¹Н-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,08 (с, 1Н), 8,05 (д, $J = 7,98$ Гц, 2Н), 7,94-7,98 (м, 2Н),

2,73 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез (4-(5-метил-2-(трифторметил)тіазол-4-іл)феніл)метанолу:

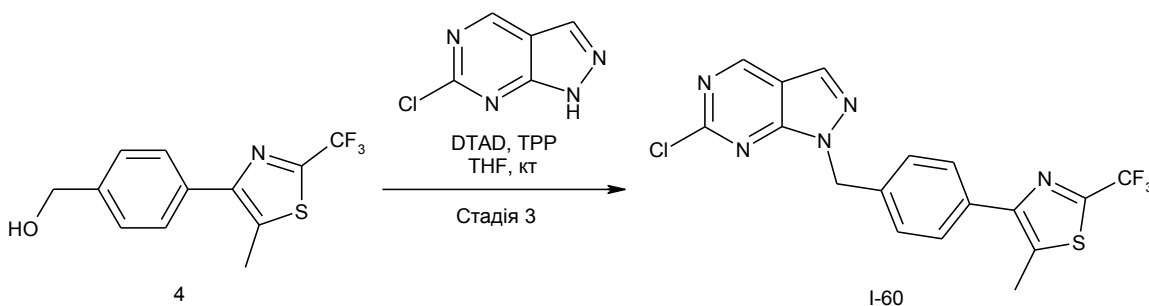


5

До охолодженого льодом розчину 4-(5-метил-2-(трифторметил)тіазол-4-іл)бензальдегіду 3 (1,00 г, 3,690 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали боргідрид натрію (0,140 г, 3,690 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (10 мл) і упарювали при зниженому тиску насухо. Отриманий неочищений залишок розчиняли у воді (20 мл) і екстрагували ЕА (2 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,800 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 273,95 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,66 (д, J = 7,82 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,27 (т, J = 5,62 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 5,87 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H).

15

Стадія 3: Синтез 4-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-5-метил-2-(трифторметил)тіазолу (I-60):



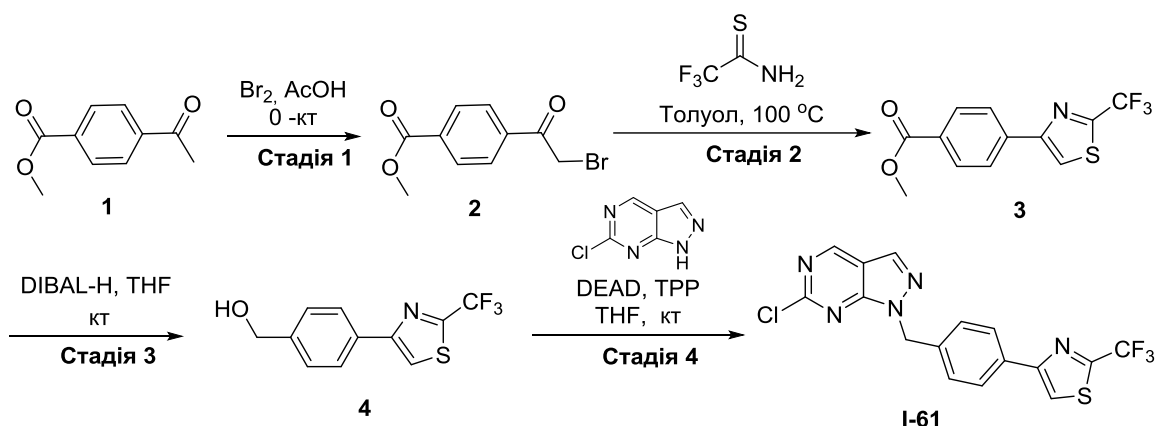
20

До перемішуваного розчину (4-(5-метил-2-(трифторметил)тіазол-4-іл)феніл)метанолу 4 (0,500 г, 1,831 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,282 г, 1,831 ммоль), DTAD (0,842 г, 3,662 ммоль) і TPP (0,959 г, 3,662 ммоль) при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (2 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,450 г). РХ-МС (Спосіб В): (ІЕР+): m/z 410,02 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,71 (с, 2H), 2,63 (с, 3H).

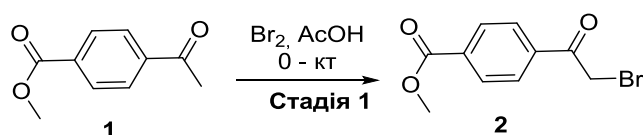
25

30

Отримання загального проміжного продукту I-61:

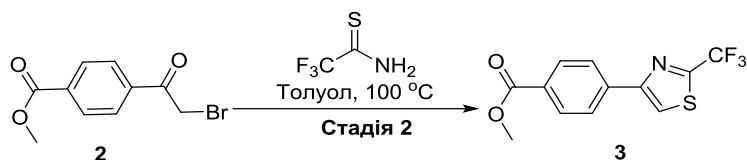


Стадія 1: Синтез 4-(2-бромацетил)фенілацетату:



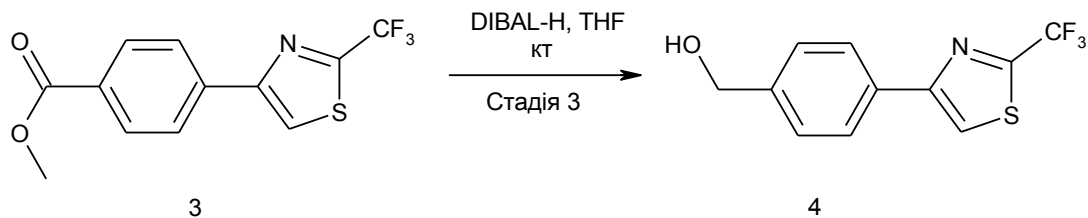
До охолодженого льодом розчину 4-ацетилфенілацетату 1 (5,00 г, 28,08 ммоль) в оцтовій кислоті (50 мл) додавали бром (1,15 мл, 22,47 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш виливали в крижану воду (10 мл) і отриману тверду речовину збирали на воронці Бюхнера. Тверду речовину промивали водою (20 мл) і сушили при зниженому тиску з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (5,10 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 258,95 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 8,05 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,96 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез метил 4-(2-(трифторметил)тіазол-4-іл)бензоату:



До перемішаного розчину 4-(2-бромацетил)фенілацетату 2 (0,700 г, 2,73 ммоль) в толуені (15 мл) при кімнатній температурі додавали 2,2,2-трифторетантіоамід (1,05 г, 8,20 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в закритій пробірці при 100 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 5-20% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,700 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 8,01 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,82 (с, 1H), 3,95 (с, 3H).

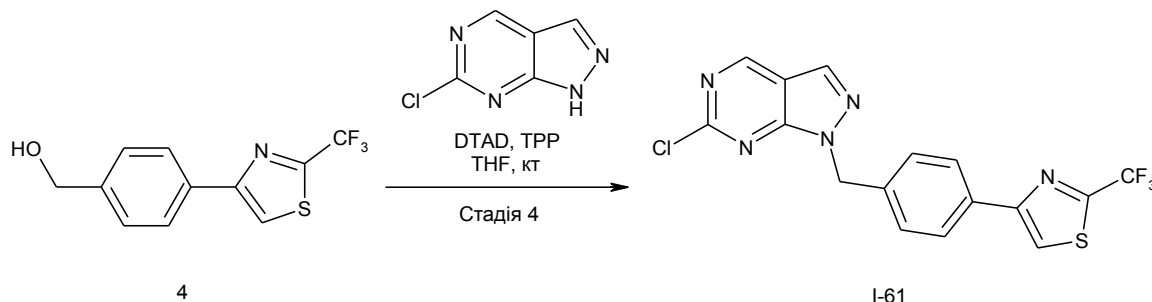
Стадія 3: Синтез (4-(2-(трифторметил)тіазол-4-іл)феніл)метанолу:



До охолодженого льодом розчину метил 4-(2-(трифторметил)тіазол-4-іл)бензоату 3 (0,500 г, 1,74 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали DIBAL-H (5,22 мл, 5,22 ммоль, 1,0 М розчин в ТГФ) по краплях. Після додавання суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. За

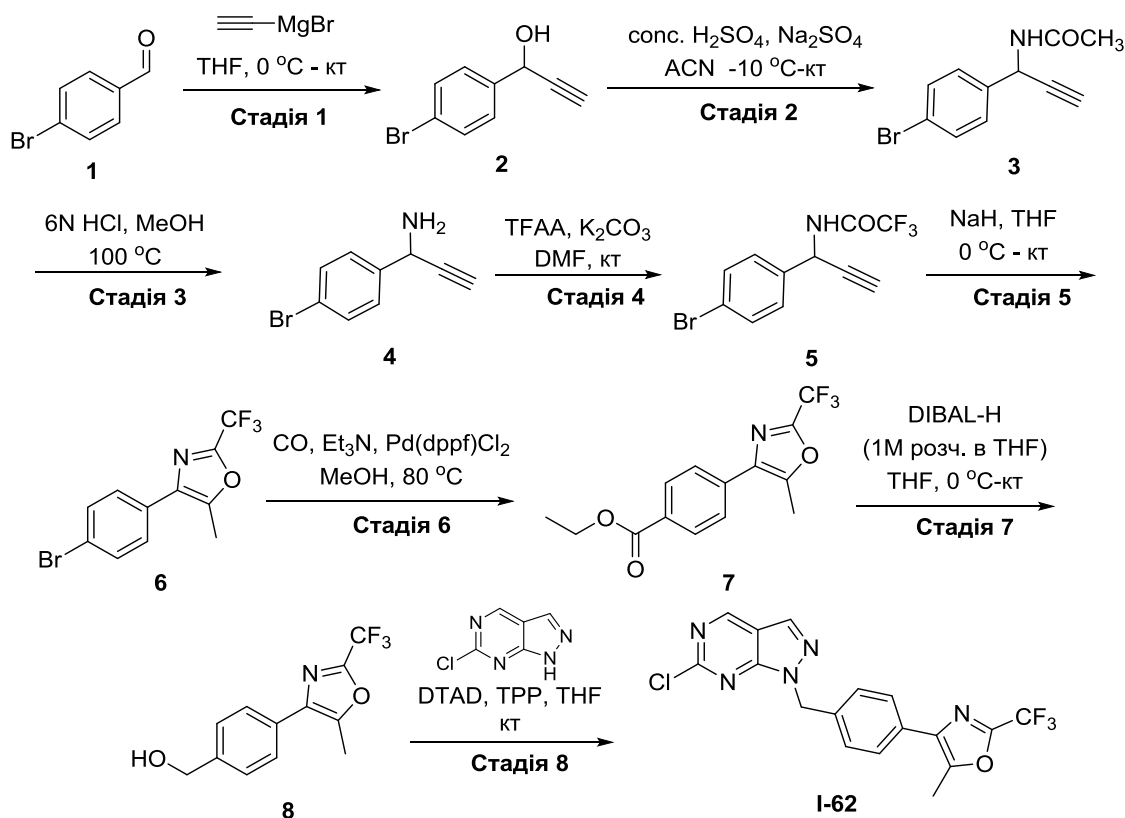
ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl (5 мл) і екстрагували ЕА (3 × 10 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 1-20% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,400 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 260,00 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 7,83$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J = 8,31$ Гц, 2H), 5,27 (т, $J = 5,87$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J = 5,38$ Гц, 2H).

Стадія 4: Синтез 4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-2-(трифторметил)тіазолу (I-61):

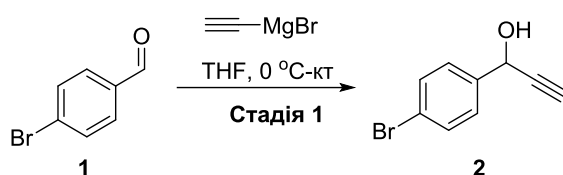


До перемішаного розчину (4-(2-(трифторметил)тіазол-4-іл)феніл)метанолу 4 (0,400 г, 1,544 ммоль) і TPP (0,606 г, 2,316 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали DEAD (0,363 г, 2,316 ммоль) і 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,214 г, 1,389 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,350 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 8,31$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 7,83$ Гц, 2H), 5,69 (с, 2H).

Отримання загального проміжного продукту I-62:

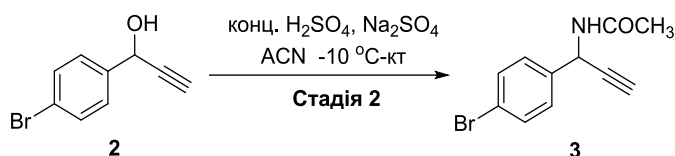


Стадія 1: Синтез 1-(4-бромфеніл)проп-2-ін-1-олу:



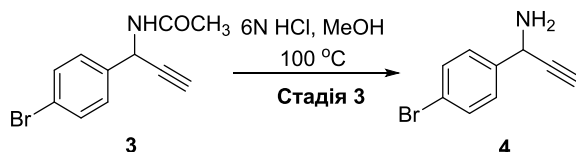
- 5 До охолодженого льодом розчину 4-бромбензальдегіду 1 (5,00 г, 27,0 ммоль) в сухому ТГФ (75 мл) по краплях в атмосфері азоту додавали етинілмагнійбромід (0,5 М розчин у ТГФ, 119 мл, 67,6 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 3 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили розведеною HCl (150 мл) і екстрагували ЕА (3 × 50 мл).
- 10 Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-20% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,00 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 212,00 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,56 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 6,15 (д, J = 5,98 Гц, 1H), 5,33-5,37 (м, 1H), 3,54 (д, J = 2,49 Гц, 1H).

Стадія 2: Синтез N-(1-(4-бромфеніл)проп-2-ін-1-іл)ацетаміду:



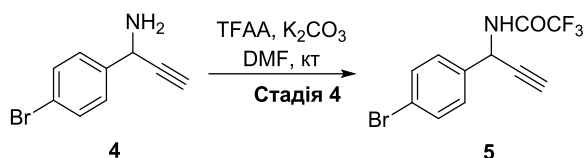
- 20 До перемішуваного розчину 1-(4-бромфеніл)проп-2-ін-1-олу 2 (1,00 г, 4,76 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) при -10 °С додавали сульфат натрію (0,676 г, 4,76 ммоль) і перемішували 5 хв. До реакційної суміші додавали конц. H₂SO₄ (2,33 г, 23,8 ммоль) по краплях. Отриману реакційну суміш перемішували 16 год при кімнатній температурі. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш виливали в крижану воду (50 мл), підлужували карбонатом натрію і екстрагували ЕА (3 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 30-40% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,710 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 252,00 (M)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,79 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 3,50 (д, J = 2,45 Гц, 1H), 1,86 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез 1-(4-бромфеніл)проп-2-ін-1-аміну:



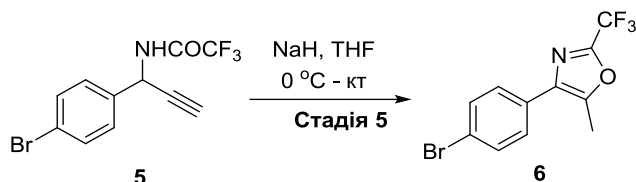
- 35 До перемішуваного розчину N-(1-(4-бромфеніл)проп-2-ін-1-іл)ацетаміду 3 (0,700 г, 2,79 ммоль) в метанолі (15 мл) додавали 6 н. HCl (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок розчиняли в суміші води (20 мл) і ЕА (30 мл), а потім нейтралізували твердим Na₂CO₃. Водний шар екстрагували ЕА (2 × 10 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 25-30% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,400 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,51-7,56 (м, 2H), 7,45 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 4,67 (с, 1H), 3,33 (уш. с, 1H, злиття в H₂O піку розчинника ДМСО), 2,28 (уш. с, 2H).

Стадія 4: Синтез N-(1-(4-бромфеніл)проп-2-ін-1-іл-2,2,2-трифторацетаміду:



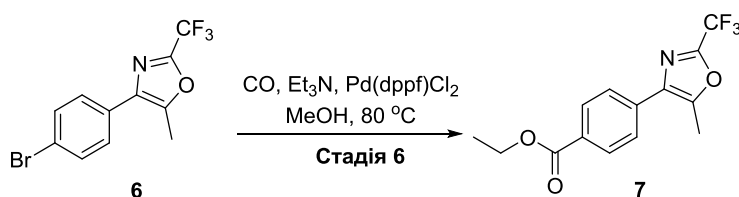
До перемішаного розчину 1-(4-бромфеніл)проп-2-ін-1-аміну 4 (0,350 г, 1,67 ммоль) в ДМФА (5 мл) додавали карбонат калію (0,277 г, 2,01 ммоль) з подальшим додаванням трифтороцтового ангідриду (0,28 мл, 0,42 г, 2,01 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш виливали в крижану воду (30 мл) і екстрагували ЕА (2× 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 4-5% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,260 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 6,70 (уш. с, 1H), 5,95 (дд, J = 1,75, 8,23 Гц, 1H), 2,63 (д, J = 2,49 Гц, 1H).

Стадія 5: Синтез 4-(4-бромфеніл)-5-метил-2-(трифторметил)оксазолу:



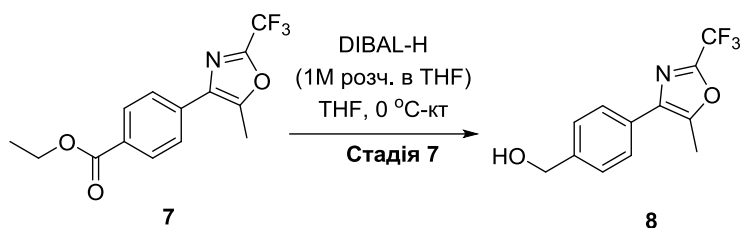
До перемішаного розчину N-(1-(4-бромфеніл)проп-2-ін-1-іл)-2,2,2-трифторацетаміду 5 (0,250 г, 0,819 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) при 0 °С, додавали 60% дисперсію гідриду натрію в маслі (0,033 г, 0,82 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та потім перемішували протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш виливали в крижану воду (30 мл), добре перемішували і екстрагували ЕА (2 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 3-5% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,200 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 308,08 (M+H)⁺; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,52-7,61 (м, 4H), 2,61 (с, 3H).

Стадія 6: Синтез етил 4-(5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-іл)бензоату:



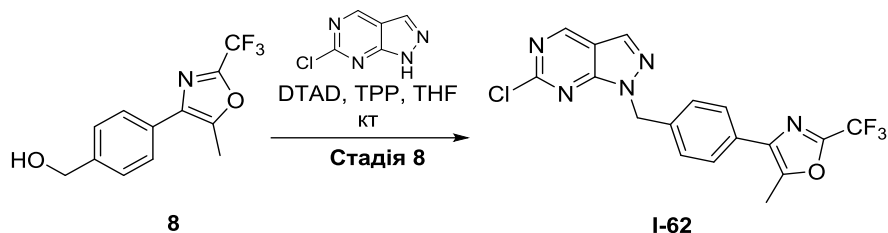
До перемішаного розчину 4-(4-бромфеніл)-5-метил-2-(трифторметил)оксазолу 6 (0,200 г, 0,655 ммоль) і етанолу (10 мл) у флаконі під тиском додавали триетиламін (0,180 мл, 1,31 ммоль). Отриману суміш дегазували аргонном протягом 10 хв, а потім обробляли Pd(dppf)Cl_2 (0,048 г, 0,065 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали при 80 °С в атмосфері монооксиду вуглецю (тиск 30 фунтів на квадратний дюйм) протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 5-10% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,170 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 299,80 (M+H)⁺; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,76 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 4,40 (к, J = 7,17 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,42 (т, J = 7,09 Гц, 3H).

Стадія 7: Синтез (4-(5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-іл)феніл)метанолу:



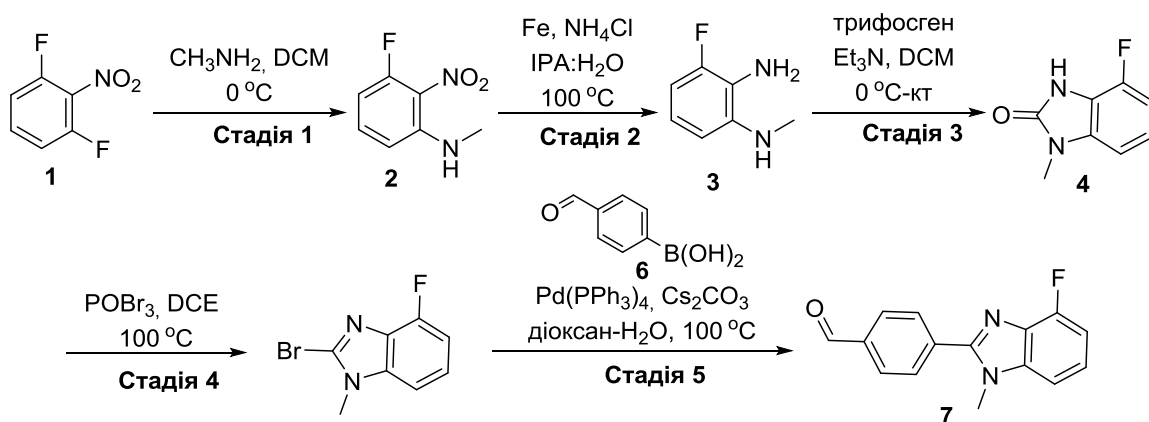
До перемішаного розчину етил 4-(5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-іл)бензоату 7 (0,170 г, 0,568 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) при 0 °С додавали DIBAL-H (1М розчин у толуені, 0,850 мл, 0,850 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та потім перемішували протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили розведеною HCl (5 мл) і екстрагували ЕА (2 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,130 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,67 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 2,62 (с, 3H).

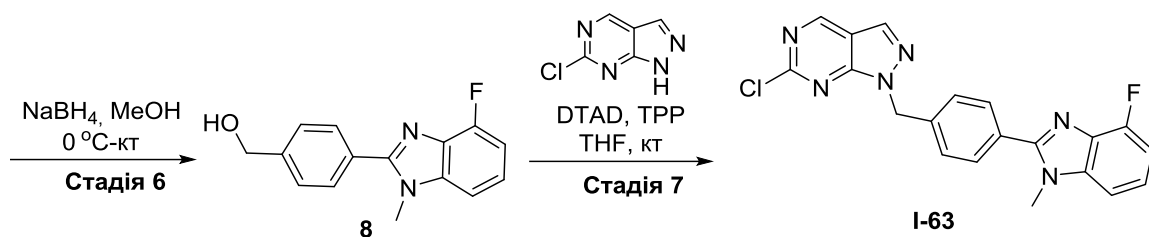
Стадія 8: Синтез 4-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-5-метил-2-(трифторметил)оксазолу (I-62):



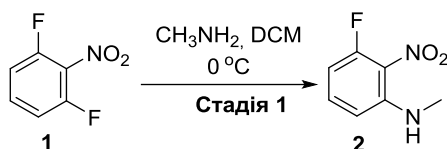
До перемішаного розчину (4-(5-метил-2-(трифторметил)оксазол-4-іл)феніл)метанолу 8 (0,120 г, 0,466 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,072 г, 0,47 ммоль), DTAD (0,161 г, 0,699 ммоль) і TPP (0,183 г, 0,699 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 3 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (10 мл) і екстрагували ЕА (3 × 10 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 15-20% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,100 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 393,95 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,31 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,69 (с, 2H), 2,61 (с, 3H).

Отримання загального проміжного продукту I-63:



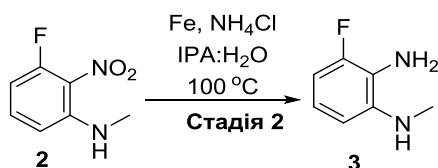


Стадія 1: Синтез 3-фтор-N-метил-2-нітроаніліну:



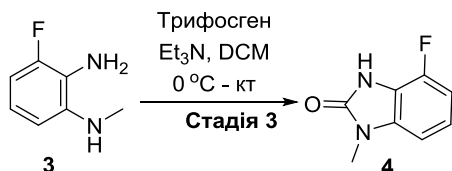
До перемішаного розчину 1,3-дифтор-2-нітробензену 1 (14,0 г, 88,1 ммоль) в DCM (150 мл) при 0 °С додавали метиламін (7,00 г, 228 ммоль) і суміш перемішували протягом 3 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили крижаною водою (50 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (9,00 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,41 (дд, J = 4,24, 8,73 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 8,73, 10,22 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез 3-фтор-N¹-метилбензен-1,2-діамін:



До перемішаного розчину 3-фтор-N-метил-2-нітроаніліну 2 (9,0 г, 53 ммоль) в IPA:H₂O (4:1, 100 мл) додавали хлорид амонію (28,2 г, 529 ммоль) і заліза порошок (29,5 г, 529 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 100 °С протягом 3 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь целіт. Фільтрат упарювали при зниженому тиску, залишок розбавляли водою (25 мл) і екстрагували DCM (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Отриману таким чином неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-15% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,67 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 141,0 (M+H)⁺.

Стадія 3: Синтез 4-фтор-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензо[d]імідазол-2-ону



До перемішаного розчину 3-фтор-N¹-метилбензен-1,2-діаміну 3 (1,5 г, 10,70 ммоль) в DCM додавали триетиламін (1,4 г, 14 ммоль) і трифосген (0,950 г, 3,21 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 12 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли DCM (10 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO₃ (10 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-40% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в

заголовку сполуки (0,770 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 166 (M+H)⁺.

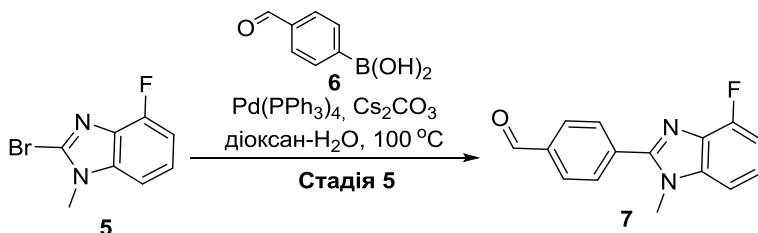
Стадія 4: Синтез 2-бром-4-фтор-1-метил-1Н-бензо[*d*]імідазолу:



5

До перемішаного розчину 4-фтор-1-метил-1,3-дигідро-2Н-бензо[*d*]імідазол-2-ону 4 (0,770 г, 4,63 ммоль) в дихлоретані (15 мл) при 0 °С додавали POBr₃ (0,650 г, 2,27 ммоль). Реакційну суміш додатково нагрівали при 90 °С протягом 12 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок розводили крижаною водою (20 мл) і доводили рН до 8, використовуючи 0,500 г NaHCO₃. Потім суміш екстрагували DCM (3 × 10 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,806 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 230,95 (M+H)⁺; ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,46 (д, J = 7,98 Гц, 1Н), 7,27 (дт, J = 4,74, 8,10 Гц, 1Н), 7,05 (дд, J = 7,98, 10,97 Гц, 1Н), 3,81 (с, 3Н).

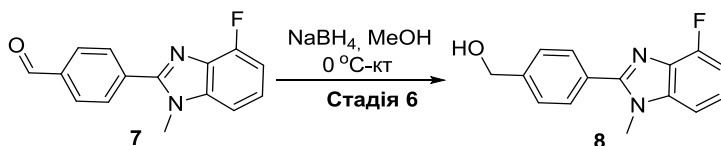
Стадія 5: Синтез 4-(4-фтор-1-метил-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-іл)бензальдегіду:



20

До перемішаного розчину 2-бром-4-фтор-1-метил-1Н-бензо[*d*]імідазолу 5 (0,600 г, 2,62 ммоль) в діоксані:Н₂О (7:3 мл) додавали К₃РО₄ (1,2 г, 7,9 ммоль) і (4-формілфеніл)боронову кислоту 6 (0,471 г, 3,14 ммоль) при кімнатній температурі. Потім суміш дегазували аргоном протягом 15 хв з подальшим додаванням Х-фос (0,099 г, 0,21 ммоль) і Х-фос-Pd-G₂ (0,082 г, 0,10 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш додатково дегазували аргоном протягом 5 хв, а потім нагрівали в запаяній пробірці при 100 °С протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в DCM (10 мл) і промивали Н₂О (10 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-20% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,433 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 255,0 (M+H)⁺; ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,14 (с, 1Н), 8,09-8,15 (м, 4Н), 7,53 (д, J = 8,48 Гц, 1Н), 7,32 (дт, J = 4,74, 8,10 Гц, 1Н), 7,10 (дд, J = 7,98, 10,97 Гц, 1Н), 3,95 (с, 3Н).

Стадія 6: Синтез 4-(4-фтор-1-метил-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-іл)феніл)метанолу:



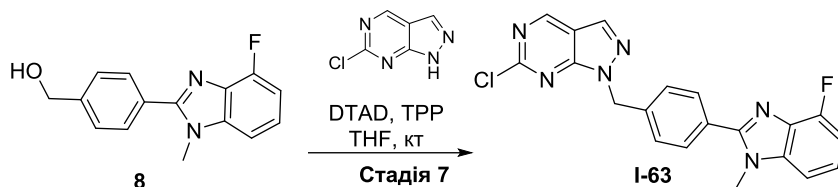
40

До перемішаного розчину 4-(4-фтор-1-метил-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-іл)бензальдегіду 7 (0,432 г, 1,70 ммоль) в метанолі (15 мл) при 0 °С додавали натрій борогідрид (0,128 г, 3,40 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 3 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (5 мл) і упарювали при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок розчиняли в DCM (20 мл) і промивали сольовим розчином (5 мл).

45

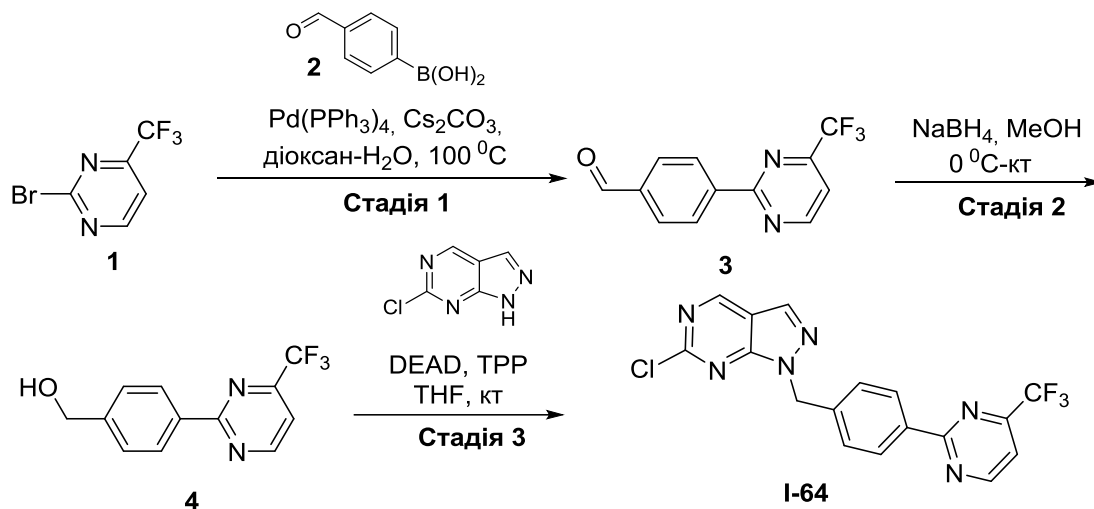
Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-50% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,300 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 256,90 (M+H)⁺.

5 Стадія 7: Синтез 6-хлор-1-(4-(4-фтор-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-63):

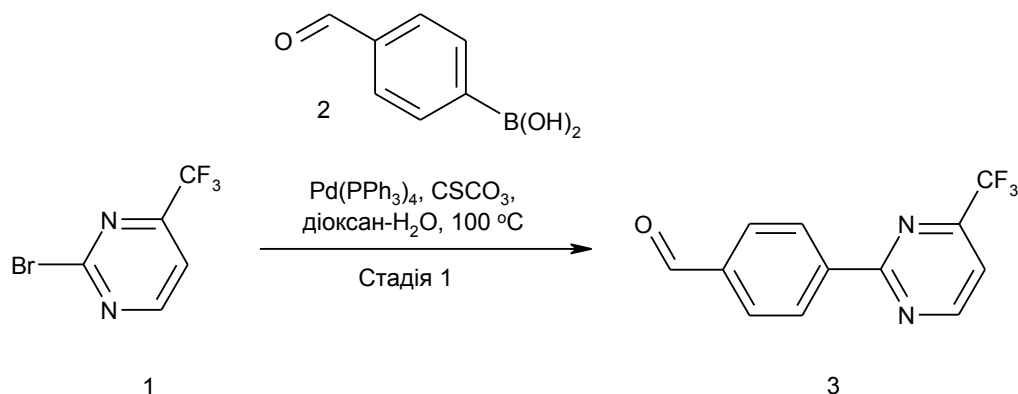


10 До охолодженого льодом розчину (4-(4-фтор-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)феніл)метанолу 8 (0,300 г, 1,17 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,162 г, 1,05 ммоль), DTAD (0,403 г, 1,76 ммоль) і TPP (0,460 г, 1,76 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та потім перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (10 мл) і екстрагували DCM (2× 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-60% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,160 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР⁺): m/z 393,00 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,85 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,43-7,49 (м, 3H), 7,27 (дт, J = 4,49, 7,98 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 8,23, 10,72 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

Отримання загального проміжного продукту I-64:

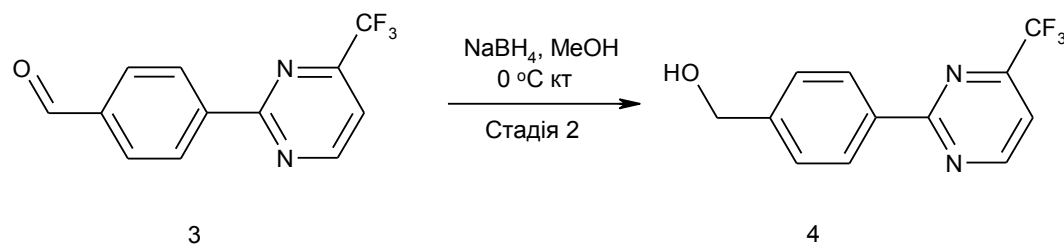


25 Стадія 1: Синтез 4-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)бензальдегіду:



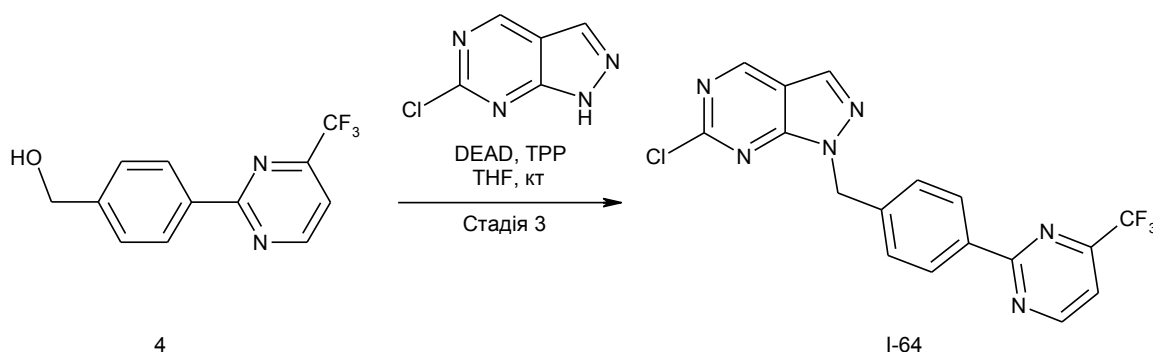
Розчин 2-бром-4-(трифторметил)піримідину 1 (2,00 г, 8,81 ммоль), (4-формілфеніл)боронової кислоти 2 (1,50 г, 10,6 ммоль) і Cs₂CO₃ (7,15 г, 22,0 ммоль) в діоксані:H₂O (5:1, 25 мл), продували аргонem протягом 30 хв. До отриманої реакційної суміші додавали Pd(PPh₃)₄ (1,01 г, 0,881 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали в закритій пробірці при 100 °C протягом 12 год. За ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ і РХМС. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (250 мл) і екстрагували ЕА (2× 250 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 20-50% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,50 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 253,2 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,14 (с, 1H), 9,11 (д, J = 4,99 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 8,04 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 4,99 Гц, 1H).

Стадія 2: Синтез 4-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)феніл)метанолу:



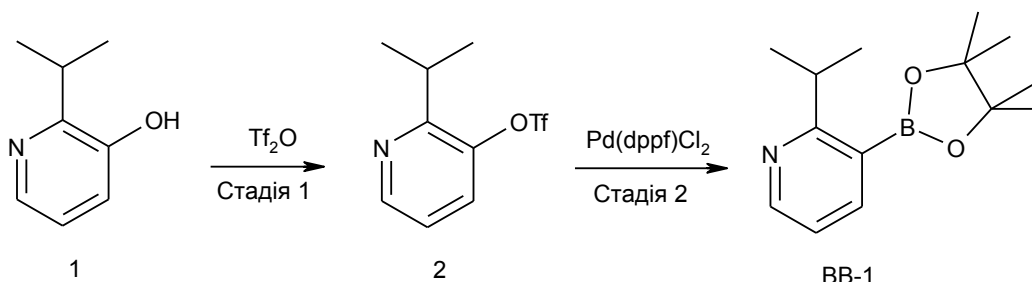
До перемішаного розчину 4-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)бензальдегіду 3 (1,50 г, 5,95 ммоль) в метанолі (30 мл) при 0 °C додавали порційно NaBH₄ (0,449 г, 11,9 ммоль). Реакційну суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год, і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску, гасили крижаною водою (50 мл) і екстрагували ЕА (100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 20-40% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,400 г).

Стадія 3: Синтез 6-хлор-1-(4-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-64):

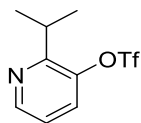


До перемішаного розчину (4-(4-(трифторметил)піримідин-2-іл)феніл)метанолу 4 (0,700 г, 2,75 ммоль) в ТГФ (7 мл) додавали 6-хлор-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин (0,388 г, 2,48 ммоль) і трифенілфосфін (1,083 г, 4,130 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували 5 хв. Потім суміш охолоджували до 0 °С і обробляли DEAD (0,719 г, 4,13 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (100 мл) і екстрагували ЕА (2× 250 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-30% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,550 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 390,90 (М+Н)⁺; ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (с, 1Н), 9,26 (д, J = 4,49 Гц, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,37 (д, J = 7,98 Гц, 2Н), 7,95 (д, J = 4,49 Гц, 1Н), 7,44 (д, J = 7,98 Гц, 2Н), 5,73-5,77 (м, 2Н).

Отримання загального будівельного блоку (ВВ-1):

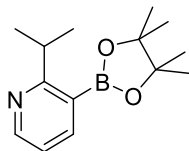


Стадія 1: Синтез 2-ізопропілпіридин-3-ілтрифторметансульфонату:



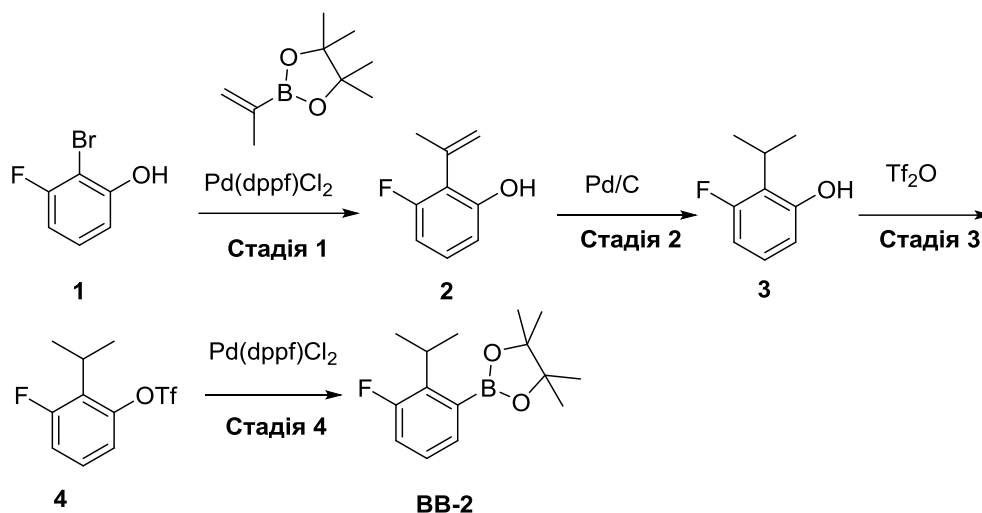
До розчину 2-ізопропілпіридин-3-олу (0,40 г, 2,92 ммоль) в піридині (4 мл) по краплях при 0 °С протягом 2 хвилин додавали Tf₂O (0,82 г, 2,92 ммоль). Після додавання суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили холодною водою (10 мл) і нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃. Отриману суміш екстрагували DCM (50 мл × 3), сушили безводним Na₂SO₄ (30 г), фільтрували і упарювали у вакуумі. Залишок очищали хроматографією (ЕА:Нех = від 0:1 до 1:100) з отриманням 420 мг зазначеної в заголовку сполуки. ¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (д, J = 4,2 Гц, 1Н), 7,57 (м, 1Н), 7,24 (м, 1Н), 3,42 (м, 1Н), 1,32-1,37 (д, J = 7,2 Гц, 6Н).

Стадія 2: Синтез 2-ізопропіл-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридину (ВВ-1):

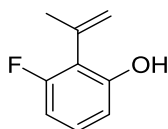


В атмосфері N₂ суміш 2-ізопропілпіридин-3-ілтрифторметансульфонату (0,28 г, 1,04 ммоль), (Bpin)₂ (0,53 г, 2,08 ммоль), KOAc (0,20 г, 2,08 ммоль) і Pd(dppf) Cl₂ (85 мг, 10 мол.%) в діоксані (5 мл) перемішували при 95 °С протягом 5 годин. Потім суміш гасили водою (15 мл) і екстрагували ЕА (50 мл × 3). Об'єднаний органічний шар сушили безводним Na₂SO₄ (30 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (ЕА:н-Нех = від 1:20 до 1:5) з отриманням 300 мг зазначеної в заголовку сполуки. ¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (дд, J = 4,8, 2,1 Гц, 1Н), 8,00 (м, 1Н), 7,08 (м, 1Н), 3,75 (м, 1Н), 1,32-1,37 (д, J = 7,2 Гц, 6Н), 1,24-1,29 (с, 12Н).

Отримання загального будівельного блоку (ВВ-2):



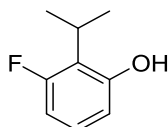
Стадія 1: Синтез 3-фтор-2-(проп-1-ен-2-іл)фенолу:



5

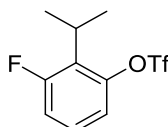
До суміші 2-бром-3-фторфенолу (2 г, 10,5 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (2,37 г, 14,1 ммоль) і K_2CO_3 (2,9 г, 21 ммоль) в діоксані та воді (30 мл:6 мл) додавали Pd(dppf)Cl_2 (800 мг, 1 ммоль) в атмосфері азоту. Отриману суміш перемішували при 90 °C протягом ночі, а потім гасили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (100 мл x 2). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 (30 г) і упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 20:1 до 5:1) з отриманням 1,5 г зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,12 (м, 1H), 6,74 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,63 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 2,08 (с, 3H).

15 Стадія 2: Синтез 3-фтор-2-ізопропілфенолу:



20 До розчину 3-фтор-2-(проп-1-ен-2-іл)фенолу (1,5 г, 0,98 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали Pd/C (100 мг, 10%мас.) і перемішували в атмосфері водню. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суспензію фільтрували крізь шар целіту. Осад на фільтрі промивали MeOH (10 мл). Фільтрат упарювали насухо з отриманням 1,3 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували безпосередньо в наступній стадії. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,96 (м, 1H), 6,59 (м, 1H), 6,51 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,96 (уш. с, 1H), 3,40 (м, 1H), 1,32-1,35 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

25 Стадія 3: Синтез 3-фтор-2-ізопропілфенілтрифторметансульфонату:

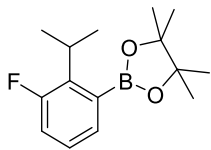


30 До розчину 3-фтор-2-ізопропілфенолу (1,2 г, 7,8 ммоль) і піридину (3 мл) в DCM (20 мл) при 0 °C додавали надлишкову кількість Tf_2O (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 0-5 °C протягом 2 годин, потім гасили, виливаючи у холодну воду (20 мл). Отриману суміш обробляли насиченим розчином NH_4Cl (20 мл), а потім екстрагували DCM (100 мл x 2). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 (30 г) і упарювали насухо, отримуючи неочищений продукт. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = 100:1) з отриманням 1,8 г

35

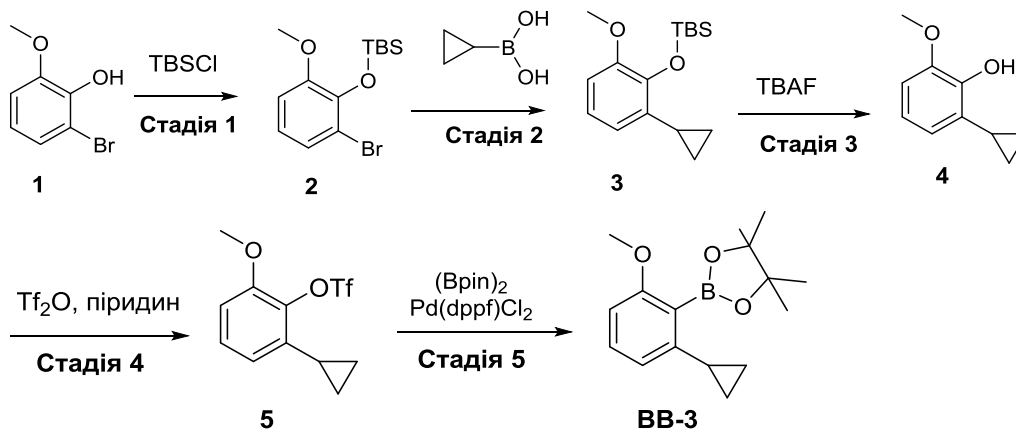
зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,19 (м, 1H), 7,04-7,10 (м, 2H), 3,32 (м, 1H), 1,33-1,37 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H)

Стадія 4: Синтез 2-(3-фтор-2-ізопропілфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (BB-2):

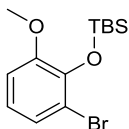


До розчину 3-фтор-2-ізопропілфенілтрифторметансульфонату (100 мг, 0,35 ммоль), $(\text{Bpin})_2$ (178 мг, 0,7 ммоль) і KOAc (69 мг, 0,7 ммоль) в діоксані (3 мл) додавали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (29 мг, 0,035 ммоль). Після додавання отриману суміш нагрівали до 90°C та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, і осад на фільтрі промивали ЕА (5 мл). Фільтрат упарювали насухо і залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: PE:EA = 100:1 до 30: 1) з отриманням 47 мг зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 3.62 (м, 1H), 1,35 (с, 12H), 1,24-1,26 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H)

Отримання загального будівельного блоку (BB-3):

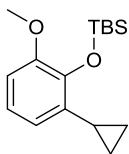


Стадія 1: Синтез (2-бром-6-метоксифенокси)(трет-бутил)диметилсилану:



До розчину 2-бром-6-метоксифенолу (500 мг, 2,46 ммоль) в DCM (10 мл) додавали TBSCl (446 мг, 2,96 ммоль), DMAP (30 мг, 0,246 ммоль) і TEA (373 мг, 3,69 ммоль). Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили водою (10 мл) і екстрагували ЕА (20 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 (20 г), фільтрували і упарювали досуха в вакуумі з отриманням 800 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,10 (м, 1H), 6,74-6,78 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 1,05 (с, 9H), 0,25 (с, 6H).

Стадія 2: Синтез трет-бутил (2-циклопропіл-6-метоксифенокси)диметилсилану:

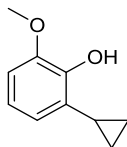


Суміш (2-бром-6-метоксифенокси)(трет-бутил)диметилсилану (700 мг, 2,21 ммоль), циклопропілборонової кислоти (379 мг, 4,42 ммоль), K_3PO_4 (2,81 мг, 13,3 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (255 мг, 0,220 ммоль) в толуені (35 мл) і H_2O (1,75 мл) перемішували при 95°C протягом ночі. Отриману суміш екстрагували ЕА (50 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар сушили безводним

Na₂SO₄ (30 г), фільтрували та упарювали досуха в вакуумі. Концентрований залишок очищали хроматографією на силікагелі (EA:n-гексагон = від 0:1 до 1:200) з отриманням 500 мг зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,78 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,38 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,21 (м, 1H), 1,05 (с, 9H), 0,89-0,95 (м, 2H), 0,63-0,68 (м, 2H), 0,19 (с, 6H).

5

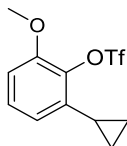
Стадія 3: Синтез 2-циклопропіл-6-метоксифенолу:



10 До розчину трет-бутил (2-циклопропіл-6-метоксифеноксидиметилсилану) (500 мг, 1,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі додавали розчин TBAF (3,6 мл, 1 М) однією порцією. Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім гасили водою (15 мл) і екстрагували EA (10 мл x 3). Об'єднаний органічний шар сушили безводним Na₂SO₄ (30 г), фільтрували та упарювали досуха в вакуумі. Концентрований залишок очищали хроматографією на силікагелі (EA:n-гексан = від 0:1 до 1:100) з отриманням 210 мг зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,69-6,79 (м, 2H), 6,47 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,13 (м, 1H), 0,91-0,98 (м, 2H), 0,65-0,71 (м, 2H).

15

Стадія 4: Синтез 2-циклопропіл-6-метоксифенілтрифторметансульфонату:

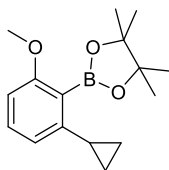


20

Розчин 2-циклопропіл-6-метоксифенолу (90 мг, 0,55 ммоль), піридину (0,5 мл) і Tf₂O (0,5 мл) в DCM (5 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили насиченим розчином NH₄Cl (15 мл). Потім суміш екстрагували DCM (10 мл x 3), і об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ (20 г), фільтрували і упарювали досуха в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EA:n-Hex = 1: 200 до 1:100) з отриманням 160 мг зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,19 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 6,54 (дд, J = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,08 (м, 1H), 1,01-1,09 (м, 2H), 0,71-0,79 (м, 2H).

25

30 Стадія 5: Синтез 2-(2-циклопропіл-6-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (BB-3):

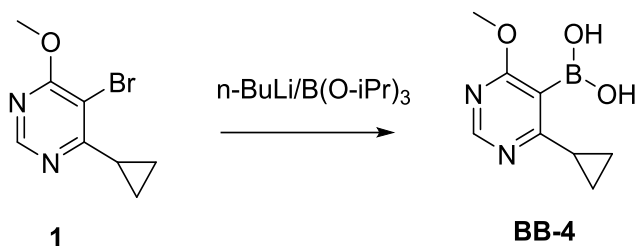


35

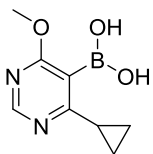
В атмосфері N₂ суміш 2-циклопропіл-6-метоксифенілтрифторметансульфонату (96 мг, 0,33 ммоль), (BPin)₂ (166 мг, 0,650 ммоль), KOAc (96 мг, 0,98 ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (35 мг, 0,03 ммоль) в діоксані (2 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували EA (10 мл x 3). Об'єднані органічні фази сушили безводним Na₂SO₄ (20 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EA:n-Hex = від 1:200 до 1:100) з отриманням 30 мг зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,16-7,21 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 1,96 (м, 1H), 1,37 (с, 12H), 0,85-0,91 (м, 2H), 0,71-0,73 (м, 2H).

40

Отримання загального будівельного блоку (BB-4):



Стадія 1: Синтез (4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)боронової кислоти:



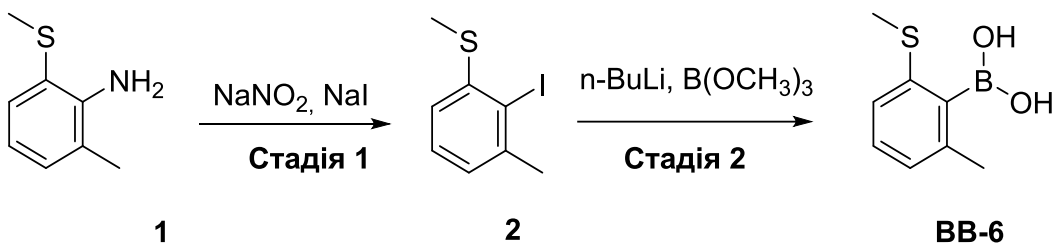
5

До розчину 5-бром-4-циклопропіл-6-метоксипіримідину (500 мг, 2,2 ммоль) і триізопропілборату (533,7 мг, 2,8 ммоль) в толуені (5 мл) і ТГФ (1,5 мл) при -78°C по краплях протягом 30 хв додавали $n\text{-BuLi}$ (1,1 мл, 2,8 ммоль). Після перемішування реакційної суміші при -78°C протягом 30 хвилин реакційну суміш нагрівали до -20°C протягом 1 години. Потім реакцію гасили водним 1 н. розчином HCl (3,4 мл). Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 30 хвилин суміш обробляли насиченим водним розчином Na_2CO_3 для доведення рН до 8. Суміш екстрагували $\text{EA}(100\text{ мл} \times 2)$ Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 (30 г) і упарювали в вакуумі з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (0,450 г). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,61 (с, 1H), 6,56 (уш. с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,02 (м, 1H), 1,38-1,35 (м, 1H), 1,18-1,23 (м, 2H), 1,00-1,06 (м, 2H).

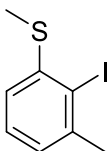
Наступна сполука була отримана з комерційного броміду відповідно до процедури BB-4:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
BB-5		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 169 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,68 (с, 1H), 6,17 (уш. с, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Отримання загального будівельного блоку (BB-6):



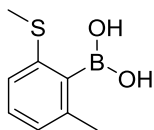
Стадія 1: Синтез (2-йод-3 метилфеніл)(метил)сульфану:



Розчин 2-метил-6-(метилтію)аніліну (1,0 г, 6,53 ммоль) в ацетоні (20 мл) і конц. HCl (1,36 мл) перемішували при 0°C протягом 10 хвилин. Потім до отриманої суміші додавали розчин NaNO_2 (540 мг, 7,84 ммоль) в H_2O (8 мл) і розчин NaI (2,06 г, 13,7 ммоль) в H_2O (8 мл) протягом 10 хвилин. Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl (20 мл) і екстрагували EA (10

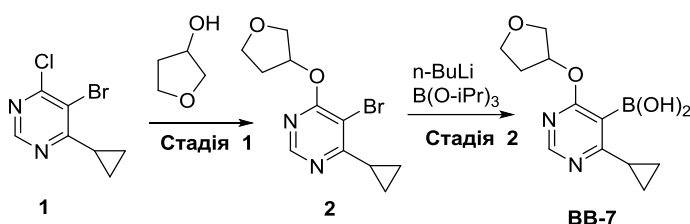
мл x 3). Об'єднаний органічний шар сушили безводним Na_2SO_4 (20 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією (EA:n-Hex = від 0:100 до 1:100) з отриманням 970 мг зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,22 (м, 1H), 7,02 (дд, J = 8,4, 0,6 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,4, 0,6 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

5 Стадія 2: Синтез (2-метил-6-(метилтіо)феніл)боронової кислоти (BB-6):



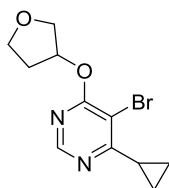
10 До розчину (2-йод-3 метилфеніл)(метил)сульфону (200 мг, 0,76 ммоль) в безводному ТГФ (4 мл) додавали n-BuLi (0,37 мл, 2,5 М) при -78°C протягом 10 хв. Після перемішування реакційної суміші при -78°C протягом 45 хвилин по краплях протягом 10 хвилин додавали $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ (237 мг, 2,28 ммоль). Після додавання отриману суміш перемішували при -78°C протягом додаткових 30 хвилин і давали нагрітися до кімнатної температури протягом 40 хвилин. Після того як реакцію гасили водним 1 н. розчином HCl (2 мл), реакційну суміш перемішували при 15 кімнатній температурі протягом близько 30 хвилин. Отриману суміш екстрагували EA (5 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 (10 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Залишок суспендували в н-гексані (5 мл), потім фільтрували для збору твердих речовин, які потім сушили в вакуумі з отриманням 75 мг зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,11-7,21 (м, 2H), 6,95 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

20 Загальна процедура отримання будівельних блоків на основі алкільованої піримідинборонової кислоти за допомогою $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$: Синтез (4-циклопропіл-6-((тетрагідрофуран-3-іл)окси)піримідин-5-іл)боронової кислоти (BB-7):



25

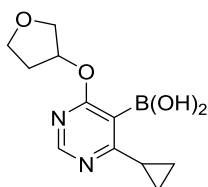
Стадія 1: Синтез 5-бром-4-циклопропіл-6-((тетрагідрофуран-3-іл)окси)піримідину:



30 До розчину тетрагідрофуран-3-олу (107 мг, 1,95 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) при 0°C додавали 60% дисперсію гідриду натрію (76 мг, 1,95 ммоль) порціями протягом 5 хвилин. Після перемішування суміші при 0°C протягом 1 години до реакційної суміші по краплях протягом 5 хвилин додавали розчин 5-бром-4-хлор-6-циклопропілпіримідину (300 мг, 1,30 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 1 год 35 реакцію гасили водою (10 мл) і екстрагували EA (5 мл x 3). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (20 г), фільтрували і упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA = 20:1) з отриманням 358 мг зазначеної в заголовку сполуки РХ-МС (Спосіб А) (IEP^+): m/z 285 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (с, 1H), 5,53 (м, 1H), 3,98-4,06 (м, 2H), 3,84-3,97 (м, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,12-2,23 (м, 2H), 1,06-1,13 (м, 2H), 1,00-1,06 (м, 2H).

40

Стадія 2: Синтез (4-циклопропіл-6-((тетрагідрофуран-3-іл)окси)піримідин-5-іл)боронової кислоти (BB-7):



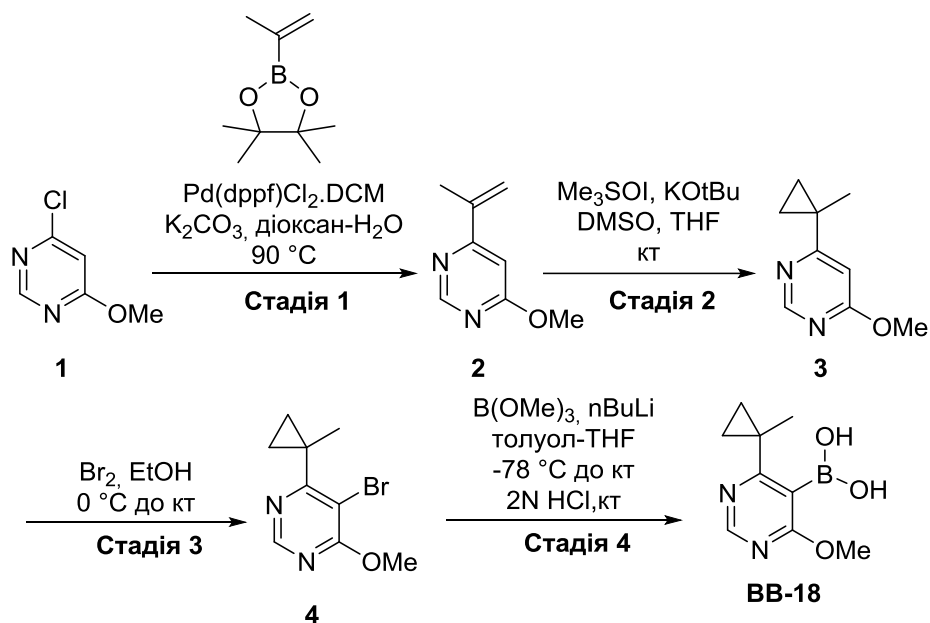
До суміші 5-бром-4-циклопропіл-6-((тетрагідрофуран-3-іл)окси)піримідину (200 мг, 0,7 ммоль) і триізопропілборату (171 мг, 0,9 ммоль) в толуені (4 мл) і ТГФ (1 мл) при -78 °С по 5 краплях протягом 10 хвилин додавали н-бутиллітій (0,36 мл, 0,9 ммоль). Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин, потім нагрівали до -20 °С та перемішували протягом 1 години. Реакцію гасили водним 1 н. розчином HCl (3 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали насичений водний розчин Na₂CO₃, щоб довести рН до 8, а потім суміш екстрагували ЕА (25 мл х 3). Об'єднаний органічний шар сушили над 10 безводним Na₂SO₄ (30 г), фільтрували і упарювали у вакуумі з отриманням 146 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 251 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 5,50 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,70-3,88 (м, 3H), 2,18 (м, 1 H), 1,86-1,98 (м, 2H), 0,90-1,05 (м, 4H).

Наступні сполуки були отримані відповідно до способу отримання BB-7:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
BB-8		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 239 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,49 (с, 1H), 4,50 (т, J = 4,5 Гц, 2H), 3,71 (т, J = 4,5 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 1,80 (м, 1H), 1,10-1,14 (м, 2H), 0,95-1,05 (м, 2H)
BB-9		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 185 (M+H) ⁺
BB-10		¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,67 (с, 1H), 4,51-4,59 (м, 2H), 3,69-3,76 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,69 (с, 3H).
BB-11		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 227 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,51 (с, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,60-4,70 (м, 2H), 4,56 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,00-1,16 (м, 2H), 0,98-1,03 (м, 2H)
BB-12		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 235 (M+H) ⁺ ;
BB-13		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 235 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,47 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 5,12 (м, 1H), 2,29-2,41 (м, 2H), 2,01-2,2,15 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 0,93-0,98 (м, 4H)
BB-14		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,69 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,40 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 1,18-1,25 (м, 2H), 1,01-1,18(м, 2H), 0,85-0,91 (м, 2H), 0,78-0,84 (м, 2H).

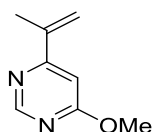
Приклад	Структура	Аналітичні дані
BB-15		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 198 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,58 (с, 1H), 8,54 (с, 2H), 1,94 (м, 1H), 1,01-1,04 (м, 4H)
BB-16		PX-МС (Спосіб В): (ІЕР+); m/z 209,10 (M+H) ⁺ , ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,49 (с, 1H), 8,40 (с, 2H), 4,31 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 1,85-1,93 (м, 1H), 1,28 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,91-1,02 (м, 4H).
BB-17		PX-МС (Спосіб С): (ІЕР+); m/z 270,95 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,48-8,54 (м, 3H), 7,29-7,44 (м, 5H), 5,37 (с, 2H), 1,90-1,94 (м, 1H), 0,93-1,04 (м, 4H).

Отримання загального будівельного блоку (BB-18):



5

Стадія 1: Синтез 4-метокси-6-(проп-1-ен-2-іл)піримідину:

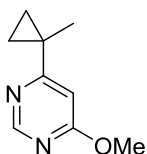


10

До перемішаного розчину 4-хлор-6-метоксипіримідину (10,0 г, 69,2 ммоль) в діоксані (100 мл) і воді (15 мл) додавали K₂CO₃ (19,1 г, 138 ммоль). Отриману суміш дегазували аргонном протягом 15 хв з подальшим додаванням 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолану (13,90 г, 83,00 ммоль) і Pd(dppf) Cl₂-DCM (2,80 г, 3,40 ммоль). Реакційну суміш додатково дегазували аргонном протягом 10 хв та нагрівали при 90 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли ЕА і фільтрували крізь шар целіту. Органічний шар збирали і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-15% ЕА в гексані, з отриманням 7,80 г зазначеної в заголовку сполуки. PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 150,85 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,09 (с, 3H)

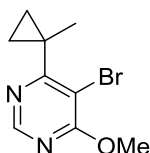
20

Стадія 2: Синтез 4-метокси-6-(1-метилциклопропіл)піримідину:



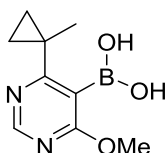
До перемішаного розчину йодиду триметилсульфоксонію (16,5 г, 74,9 ммоль) в ДМСО (100 мл) додавали КОtBu (8,42 г, 74,9 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До отриманої реакційної суміші додавали розчин 4-метокси-6-(проп-1-ен-2-іл)піримідину 2 (7,50 г, 49,9 ммоль) в ТГФ (10 мл), і реакційну суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли насиченим розчином NaHCO_3 і екстрагували ЕА (2 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією, використовуючи 5-10% ЕА в гексані, з отриманням 3,80 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 164,85 ($M+H$)⁺; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,59 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,19-1,25 (м, 2H), 0,85 (к, $J = 3,4$ Гц, 2H).

Стадія 3: Синтез 5-бром-4-метокси-6-(1-метилциклопропіл)піримідину:



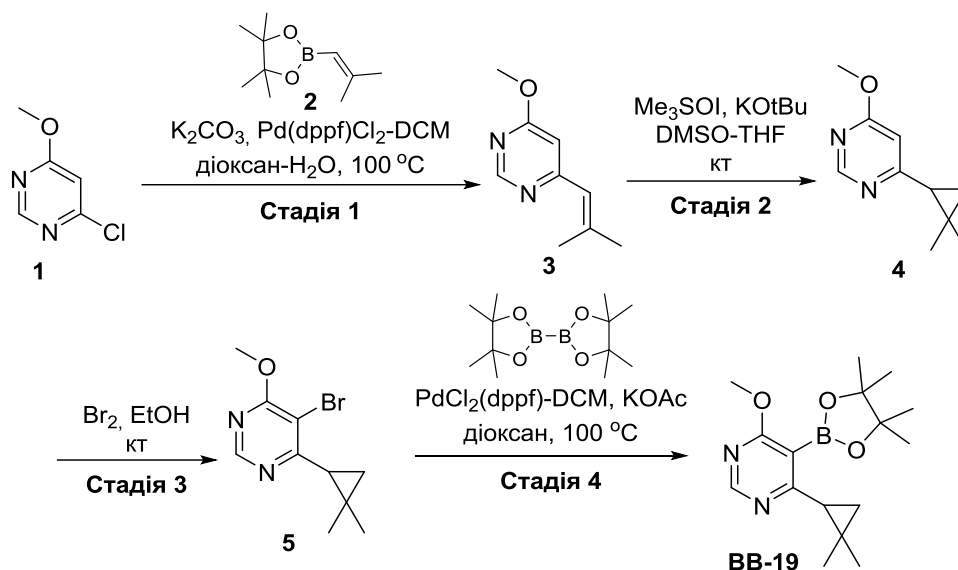
До перемішаного розчину 4-метокси-6-(1-метилциклопропіл)піримідину (3,00 г, 18,2 ммоль) в EtOH (50 мл) при 0 °C додавали Br_2 (2,91 мл, 54,0 ммоль), і отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 72 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином бісульфіту натрію і екстрагували ЕА (2 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 2-5% ЕА в гексані, з отриманням 3,0 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 244,80 ($M+H$)⁺; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,88-0,93 (м, 2H), 0,78 - 0,84 (м, 2H).

Стадія 4: Синтез (4-метокси-6-(1-метилциклопропіл)піримідин-5-іл)боронової кислоти (BB-18):

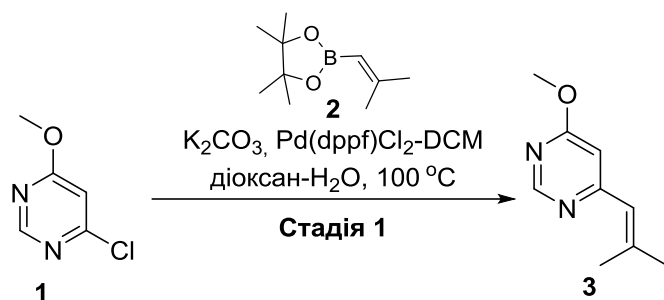


До перемішаного розчину 5-бром-4-метокси-6-(1-метилциклопропіл)піримідину (0,50 г, 2,1 ммоль) в толуені:ТГФ (3:1,8 мл) додавали триметилборат (0,32 г, 3,1 ммоль). До отриманої реакційної суміші при -78 °C додавали $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 1,93 мл, 3,1 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили 2 н. HCl (10 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 години. Потім рН доводили до 7 додаванням водн. розчину NaHCO_3 . Потім суміш екстрагували ЕА (2 × 10 мл), і об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку розтирали з Et_2O , фільтрували і сушили, отримуючи 0,11 г зазначеної в заголовку сполуки. РХМС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 209,00 ($M+H$)⁺; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,10 (д, $J = 2,0$ Гц, 2H), 0,65-0,69 (м, 2H).

Отримання загального будівельного блоку (BB-19):



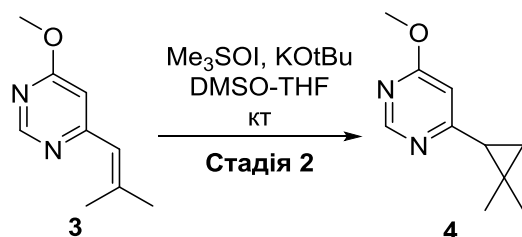
Стадія 1: Синтез 4-метокси-6-(2-метилпропіл-1-ен-1-іл)піримідину:



5

До перемішаного розчину 4-хлор-6-метоксипіримідину 1 (5,00 г, 34,7 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпропіл-1-ен-1-іл)-1,3,2-діоксаборолану 2 (7,50 г, 41,7 ммоль) в діоксані (50 мл) і воді (8 мл), додавали K_2CO_3 (14,30 г, 104,2 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш продували аргонем протягом 30 хвилин, а потім обробляли $Pd(dppf)Cl_2-DCM$ (2,83 г, 3,47 ммоль). Потім суміш нагрівали в запаяній пробірці при 100 °С протягом 16 год, і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2× 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-2% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (5,20 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 164,8 ($M+N$)⁺; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,70 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,93 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез 4-(2,2-диметилциклопропіл)-6-метоксипіримідину:

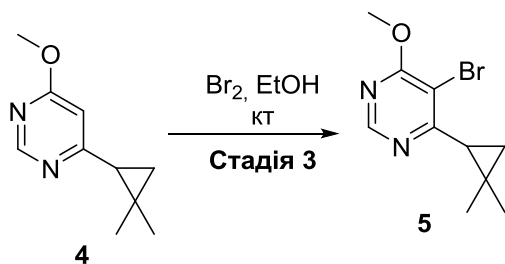


До перемішаного розчину йодиду триметилсульфоксонію (9,09 г, 41,1 ммоль) і трет-бутоксиду калію (4,5 г, 41,1 ммоль) в ДМСО (50 мл) і ТГФ (5 мл) додавали 4-метокси-6-(2-метилпропіл-1-ен-1-іл)піримідин 3 (4,5 г, 27,4 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 16 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2× 40 мл). Об'єднаний

органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,5 г), яку використовували як таку на подальшій стадії без додаткового очищення. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 178,9 (M+H)⁺.

Стадія 3: Синтез 4-(2,2-диметилциклопропіл)-6-метоксипіримідину:

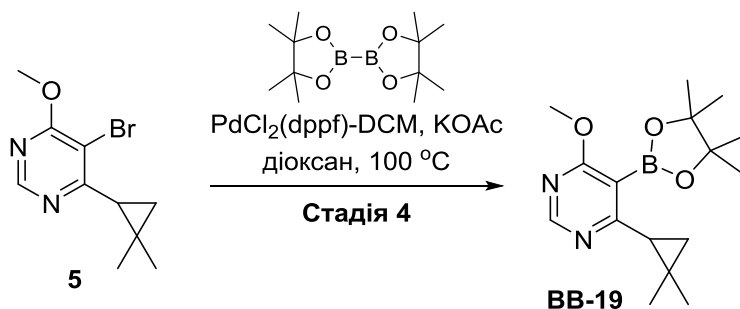
5



До перемішаного розчину 4-(2,2-диметилциклопропіл)-6-метоксипіримідину 4 (4,50 г, 2,53 ммоль) в етанолі (50 мл) при 0 °С по краплях додавали бром (6,02 г, 3,79 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували гексаном (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (1,50 г), яку використовували без очищення в наступній стадії. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 256,8 (M⁺); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,21 (дд, J = 5,98, 7,48 Гц, 1H), 1,47 (т, J = 4,74 Гц, 1H), 1,30 (с, 3H), 0,97 (дд, J = 3,99, 7,48 Гц, 1H), 0,84 (с, 3H).

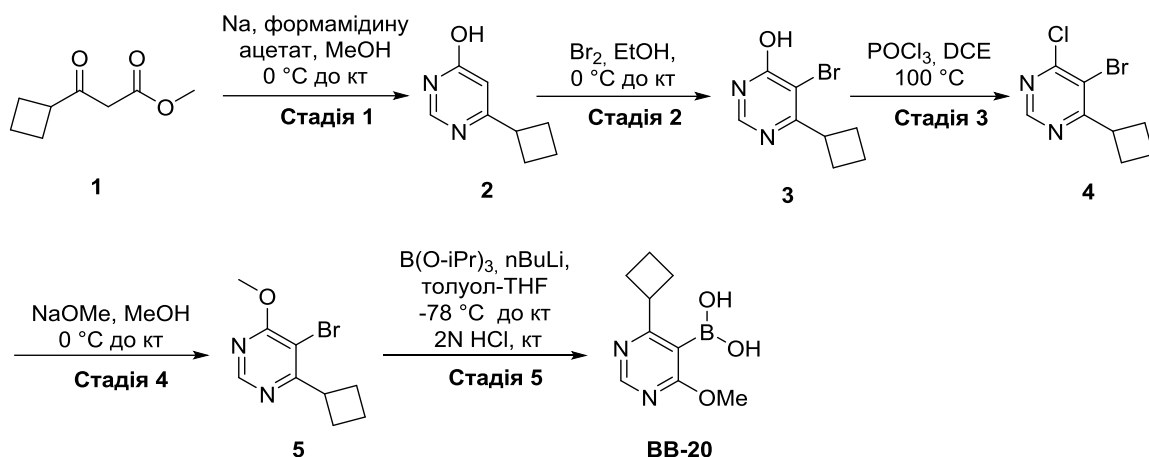
Стадія 4: Синтез 4-(2,2-диметилциклопропіл)-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідину (BB-19):

20

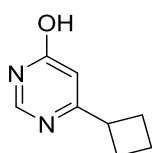


До розчину 5-бром-4-(2,2-диметилциклопропіл)-6-метоксипіримідину 5 (0,500 г, 1,95 ммоль) і 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (2,40 г, 9,77 ммоль) в діоксані (10 мл) додавали KOAc (0,382 г, 3,91 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш продували аргонном протягом 30 хвилин, а потім обробляли Pd(dppf) Cl₂-DCM (0,159 г, 0,195 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали в закритій пробірці при 100 °С протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-20% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,330 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 304,00 (M⁺).

Отримання загального будівельного блоку (BB-20):



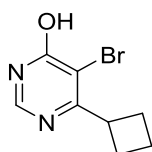
Стадія 1: Синтез 6-циклобутилпіримідин-4-олу:



5

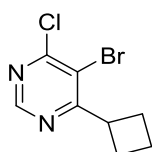
Металевий натрій (1,47 г, 64,0 ммоль) додавали до MeOH (40 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До отриманої реакційної суміші додавали ацетат формамідину (4,00 г, 38,4 ммоль) і метил 3-циклобутил-3-оксопропаноату (4,00 г, 25,6 ммоль) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (20 мл) і доводили до pH = 4 за допомогою AcOH. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищену реакційну суміш екстрагували 10% MeOH в DCM (3 × 50 мл), і об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі на діоксиді кремнію, використовуючи 5-10% MeOH в DCM, з отриманням 1,70 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 150,93 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 - 12,56 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,27-3,40 (м, 1H), 2,08-2,19 (м, 4H), 1,87-2,01 (м, 1H), 1,74-1,86 (м, 1H).

Стадія 2: Синтез 5-бром-6-циклобутилпіримідин-4-олу:



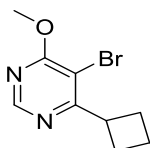
До охолодженого льодом розчину 6-циклобутилпіримідин-4-олу (1,70 г, 11,3 ммоль) в EtOH (30 мл) повільно додавали Br₂ (1,80 г, 11,3 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищену реакційну суміш гасили насиченим водн. розчином Na₂S₂O₃ (50 мл) і отриману тверду речовину фільтрували, промивали надлишком розчину Na₂S₂O₃ і сушили з отриманням 2,0 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 230,86 (M+H)⁺ ⁸¹Br.

Стадія 3: Синтез 5-бром-4-хлор-6-циклобутилпіримідину:



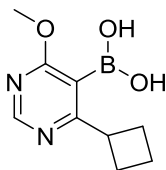
До перемішаного розчину 5-бром-6-циклобутилпіримідин-4-олу (2,00 г, 8,70 ммоль) в 1,2-DCE (30 мл) додавали POCl_3 (5 мл) і реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 3 год. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищену реакційну суміш розбавляли H_2O (15 мл), підлужували до $\text{pH} = 8$, використовуючи насичений розчин NaHCO_3 , і екстрагували ЕА (3×30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали флеш-хроматографією на діоксиді кремнію, використовуючи 0-10% ЕА в гексані, з отриманням 1,30 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 248,80 ($\text{M}+\text{H}^+$) ^{81}Br ; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,96 (с, 1H), 3,92-4,02 (м, 1H), 2,29-2,39 (м, 4H), 1,96-2,10 (м, 1H), 1,76-1,88 (м, 1H).

Стадія 4: Синтез 5-Бром-4-циклобутил-6-метоксипіримідину:



До охолодженого льодом розчину 5-бром-4-хлор-6-циклобутилпіримідину (1,30 г, 5,20 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали метоксид натрію (1,17 г, 21,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і екстрагували ЕА (3×20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 1,0 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 244,90 ($\text{M}+\text{H}^+$) ^{81}Br ; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,85-3,94 (м, 1H), 2,23-2,39 (м, 4H), 1,95-2,08 (м, 1H), 1,77-1,87 (м, 1H).

Стадія 5: Синтез (4-циклобутил-6-метоксипіримідин-5-іл)боронової кислоти (ВВ-20):



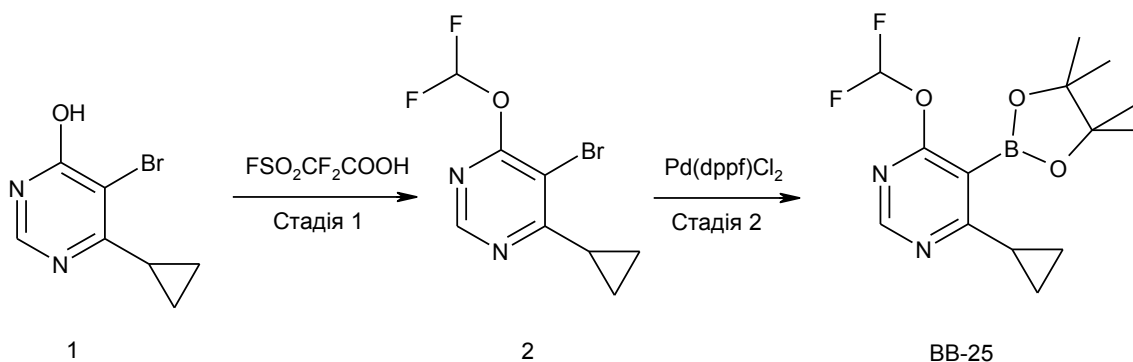
До перемішаного розчину 5-бром-4-циклобутил-6-метоксипіримідину (1,00 г, 4,11 ммоль) в толуені: ТГФ (5:1, 30 мл) в атмосфері азоту додавали триізопропілборат (2,86 мл, 12,30 ммоль) і реакційну суміш охолоджували до -78°C . Потім по краплях додавали $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 3,85 мл, 6,17 ммоль) протягом 45 хвилин. Перемішування продовжували при тій самій температурі протягом 30 хвилин, а потім реакційну суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили 2 н. HCl (10 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш підлужували до $\text{pH} 8$, використовуючи K_2CO_3 (твердий), і екстрагували ЕА (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку розтирали з Et_2O і n -пентаном (10 мл), фільтрували для збору твердої речовини і сушили з отриманням 0,42 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 209,03 ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (с, 1H), 8,33 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,46-3,58 (м, 1H), 2,26-2,38 (м, 2H), 2,10-2,20 (м, 2H), 1,89-2,03 (м, 1H), 1,74-1,86 (м, 1H).

Наступні будівельні блоки були приготовлені відповідно до процедури ВВ-20 з відповідного β -кетоестеру або 6-алкілпіримідин-4-олу:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
ВВ-21		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 210,95 ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$, ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,30 (с, 9H).

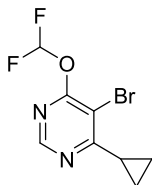
Приклад	Структура	Аналітичні дані
BB-22		PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 196,85 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,66 (д, J = 1,47 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 1,47 Гц, 2H), 3,86 (д, J = 1,96 Гц, 3H), 2,79-2,89 (м, 1H), 1,14-1,21 (м, 6H).
BB-23		PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 214,95 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,68 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,57 (с, 3H).
BB-24		PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 198,80 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,19 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,29 (с, 3H)

Отримання загального будівельного блоку (BB-25):



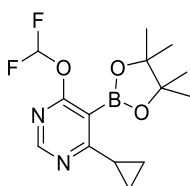
5

Стадія 1: Синтез 5-Бром-4-циклопропіл-6-(дифторметокси)піримідину:



10 До суспензії 5-бром-6-циклопропілпіримідин-4-олу (1,0 г, 4,7 ммоль) в ACN (100 мл) при кімнатній температурі додавали NaN (60% дисперсія, 560 мг, 14,0 ммоль) порціями в протягом 10 хв. Після перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 20 хвилин по краплях протягом 10 хвилин додавали 2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)оцтову кислоту (1,4 г, 7,9 ммоль). Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl (20 мл) і екстрагували ЕА (50 мл х 2). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 20:1 до 10:1) з отриманням 600 мг зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (с, 1H), 7,48 (т, J = 71,4 Гц), 2,58 (м, 1H), 1,10-1,30 (м, 4H).

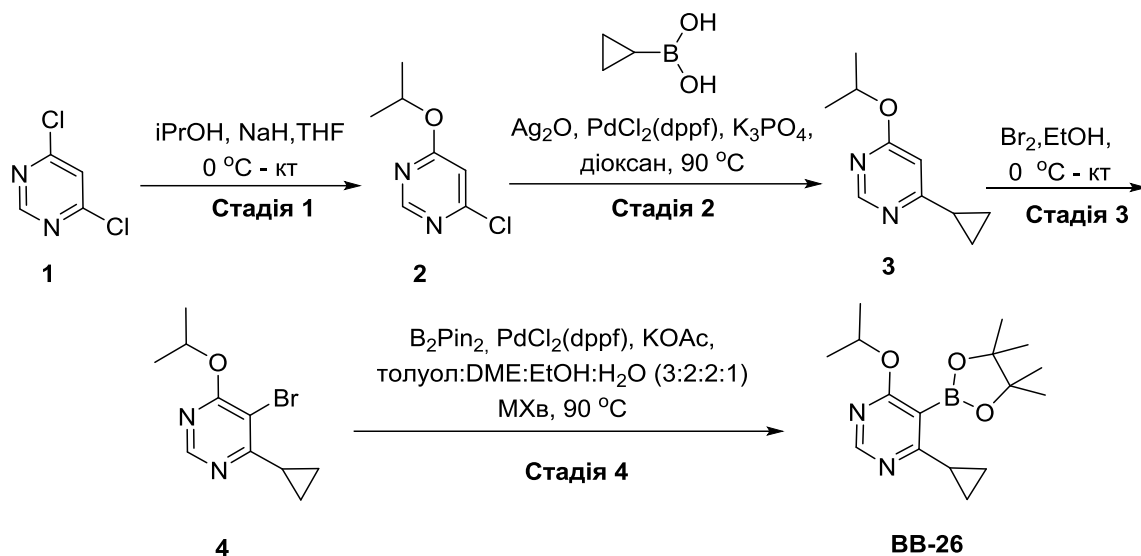
20 Стадія 2: Синтез 4-циклопропіл-6-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піримідину (BB-25):



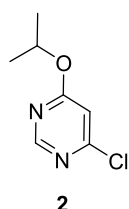
До суміші 5-бром-4-циклопропіл-6-(діфторметокси)піримідину (100 мг, 0,38 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (192 мг, 0,75 ммоль) і KOAc (112 мг, 1,14 ммоль) в діоксані (3 мл) в атмосфері азоту додавали Pd(dppf) Cl₂ (33,00 мг, 10 мол.%).

Отриману суміш перемішували при 95 °С протягом ночі. Після завершення реакції на основі аналізу ТШХ реакцію гасили водою (15 мл) і екстрагували ЕА (20 мл × 3). Об'єднану органічну фазу сушили безводним Na₂SO₄ (20 г), фільтрували та упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (ЕА:н-Гекс = 1:20) з отриманням 93 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 313 (M+H)⁺.

Отримання загального будівельного блоку (BB-26):

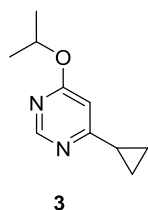


Стадія 1: Синтез 4-хлор-6-ізопропоксипіримідину:



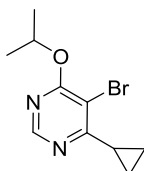
Суміш гідриду натрію (60% дисперсія, 1,07 г, 26,8 ммоль) в ТГФ (40 мл) охолоджували до 0 °С і по краплях додавали розчин ізопропілового спирту (2,04 мл, 26,8 ммоль) в ТГФ (15 мл). Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім по краплях додавали 4,6-дихлорпіримідин (4,0 г, 26,84 ммоль) в ТГФ (15 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували ще 1,5 год, а потім гасили холодною водою (100 мл) і екстрагували ЕА (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та сушили під вакуумом. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі (0-10% ЕА в н-гексані) з отриманням 1,75 г зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,34 - 5,42 (м, 1H), 1,36 (дд, J = 1,22, 6,11 Гц, 6H).

Стадія 2: Синтез 4-циклопропіл-6-ізопропоксипіримідину:



Суміш 4-хлор-6-ізопропоксипіримідину (1,50 г, 8,720 ммоль), циклопропілборонової кислоти (1,49 г, 17,4 ммоль), трикалію фосфату (5,54 г, 26,2 ммоль) і Ag_2O (1,00 г, 4,36 ммоль) в 1,4 діоксані (15 мл) продували газоподібним аргеном протягом 20 хв. До отриманого розчину додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,637 г, 0,872 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 8 годин. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) суміш фільтрували крізь шар целіту і промивали DCM (50 мл). Фільтрат упарювали при зниженому тиску. Отриману неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі (0-5% ЕА в н-гексані) з отриманням 0,700 г зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,27 (тд, $J = 6,11, 12,23$ Гц, 1H), 1,95-2,05 (м, 1H), 1,35 (д, $J = 6,36$ Гц, 2H), 1,28 (д, $J = 6,36$ Гц, 6H), 0,98 (д, $J = 3,91$ Гц, 2H).

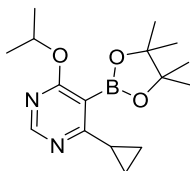
Стадія 3: Синтез 5-Бром-4-циклопропіл-6-ізопропоксипіримідину:



4

До перемішаного розчину 4-циклопропіл-6-ізопропоксипіримідину (0,600 г, 3,370 ммоль) в етанолі (7 мл) при 0 °C по краплях додавали бром (0,20 мл, 4,04 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 4 годин. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 (30 мл). Водний шар екстрагували ЕА (3 × 30 мл) та об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Отриману неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі (0-10% ЕА в н-гексані) з отриманням 0,610 г зазначеної в заголовку сполуки. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (с, 1H), 5,38 (тд, $J = 6,11, 12,23$ Гц, 1H), 2,47-2,57 (м, 1H), 1,40 (д, $J = 5,87$ Гц, 6H), 1,16 (д, $J = 1,96$ Гц, 2H), 1,08 (дд, $J = 3,18, 4,65$ Гц, 2H).

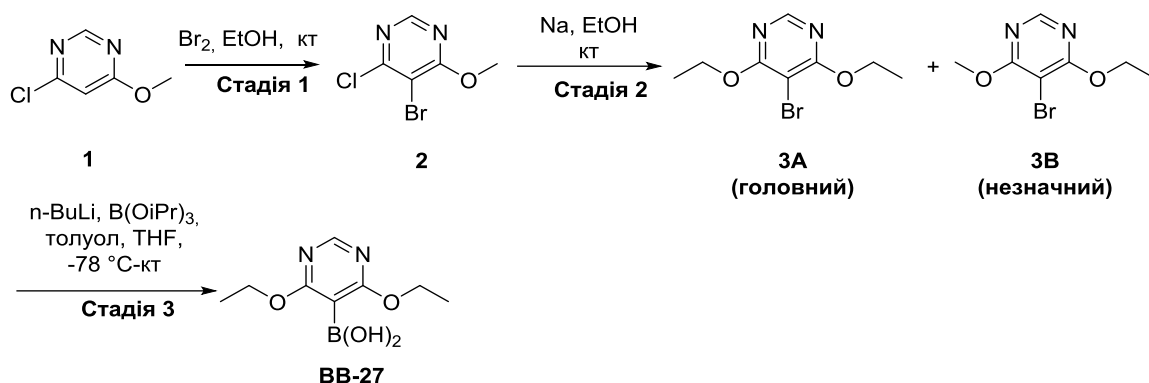
Стадія 4: Синтез 4-циклопропіл-6-ізопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідину (BB-26):



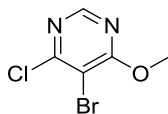
BB-26

Суміш 5-бром-4-циклопропіл-6-ізопропоксипіримідину 4 (0,250 г, 0,972 ммоль), біспінаколатодиборану (0,246 г, 0,972 ммоль) і KOAc (0,095 г, 0,972 ммоль) в толуені:DME:EtOH:H₂O (3:2:2:1, 3 мл) об'єднували при кімнатній температурі та продували газоподібним аргеном протягом 20 хв. До отриманого розчину додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,071 г, 0,097 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 90 °C протягом 20 хв. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) суміш без обробки використовували в подальших реакціях сполучення.

Отримання загального будівельного блоку (BB-27):



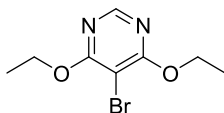
Стадія 1: Синтез 5-Бром-4-хлор-6-метоксипіримідину:



5

До перемішаного розчину 4-хлор-6-метоксипіримідину (5,00 г, 34,70 ммоль) в EtOH (50 мл) додавали Br₂ (3,20 г, 41,60 ммоль) при кімнатній температурі, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили розчином бісульфату натрію і екстрагували н-гексаном (3 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі на діоксиді кремнію, використовуючи 0-3% ЕА в гексані, з отриманням 3,90 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 224,70 (M+H)⁺ ⁸¹Br; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (с, 1H), 4,04 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез 5-Бром-4,6-діетоксипіримідину:



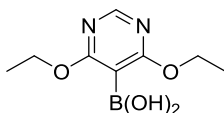
20

До перемішаного розчину EtOH (20 мл) додавали порціями металевий натрій (0,092 г) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. До отриманої реакційної суміші додавали 5-бром-4-хлор-6-метоксипіримідин (0,90 г, 4,00 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску, і отриманий таким чином залишок гасили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2 × 25 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Та ж сама послідовність була повторена з іншою партією вихідного матеріалу в масштабі 500 мг, і об'єднану неочищену сполуку двох партій очищали разом за допомогою препаративної ВЕРХ з отриманням 0,38 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 246,85 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (с, 1H), 4,44 (к, J = 7,2 Гц, 4H), 1,33 (т, J = 7,1 Гц, 6H).

25

30

Стадія 3: Синтез (4,6-діетоксипіримидин-5-іл)боронової кислоти (BB-27):



35

До перемішаного розчину 5-бром-4,6-діетоксипіримідину (0,38 г, 1,54 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) і толуені (5 мл) додавали триізопропілборат (0,435 г, 2,31 ммоль) в атмосфері аргону. До отриманої реакційної суміші по краплях додавали n-BuLi (1,6 М в гексані, 1,35 мл, 2,16 ммоль) при -76 °С, перемішували протягом 30 хвилин при тій самій температурі і додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили 2 н. НСІ (5 мл), перемішували протягом 2 годин і доводили до рН 7,5-8, використовуючи Na₂CO₃ (2 г). Водний шар

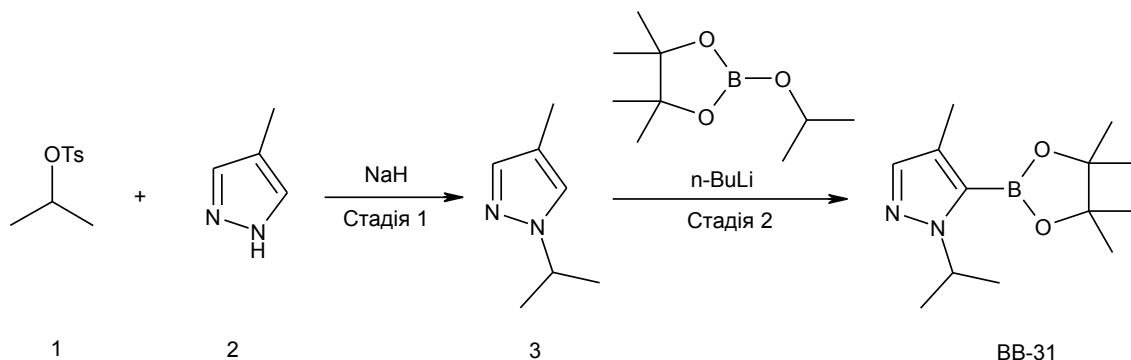
40

екстрагували ЕА (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку розтирали з н-пентаном (10 мл), отриману тверду речовину збирали і сушили з отриманням 0,065 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували як є в наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 212,90 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,35-8,43 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 4,27-4,37 (м, 4H), 1,21-1,35 (м, 6H).

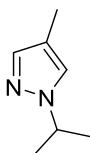
Наступний проміжний продукт був отриманий з комерційно доступного арилброміду за допомогою процедури, описаної для отримання ВВ-27:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
ВВ-28		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 184,80 (M+H) ⁺
ВВ-29		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 198,90 (M+H) ⁺
ВВ-30		Готується in situ за допомогою каталізуючого Pd борилування відповідно до процедури стадії 4 ВВ-26 і використовується в наступній стадії без виділення.

Отримання загального будівельного блоку (ВВ-31):



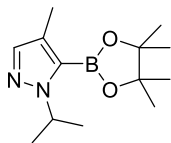
Стадія 1: Синтез 1-ізопропіл-4-метил-1H-піразолу:



До розчину 4-метил-1H-піразолу (1,0 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °С додавали NaH (60% дисперсія, 730 мг, 18,3 ммоль) порціями протягом 5 хвилин. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилини, потім давали нагріватися до кімнатної температури. До реакційної суміші однією порцією додавали розчин ізопропіл 4-метилбензенсульфонату (2,6 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (10 мл). Після додавання реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім реакцію гасили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (50 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 50:1 до 10:1) з отриманням 0,44 г зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,30 (с, 1H), 7,20 (с, 3H), 4,44 (м, 1H), 2,07 (с,

3H), 1,48 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Стадія 2: Синтез 1-ізопропіл -4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (BB-31):



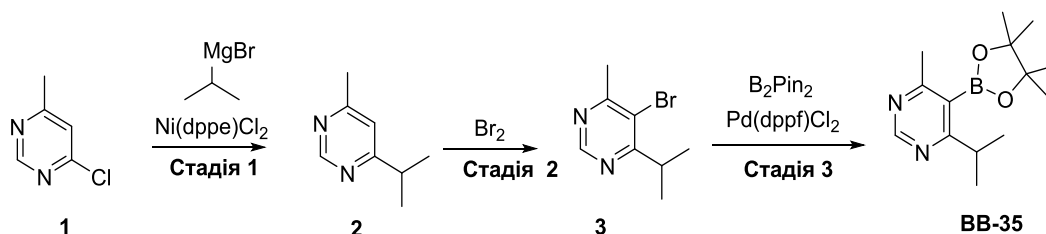
5

До розчину 1-ізопропіл-4-метил-1H-піразолу (350 мг, 2,82 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С по краплях протягом 10 хвилин додавали n-BuLi (2,3 мл, 5,7 ммоль). Після перемішування суміші при 0 °С протягом 1 год реакційну суміш охолоджували до -78 °С. До реакційної суміші по краплях протягом 5 хвилин додавали розчин 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1,05 г, 5,65 ммоль) в ТГФ (5 мл). Після перемішування реакційної суміші при -78 °С протягом 30 хвилин реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Реакцію гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (20 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (10 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на діоксиді кремнію (елюент: РЕ:ЕА = від 100:1 до 20:1) з отриманням 180 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 251 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,34 (с, 1H), 5,05 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,45 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,33 (с, 12H).

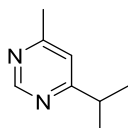
Наступні сполуки були отримані з відповідного гетероциклу і алкілюючого агента відповідно до процедури, описаної для BB-31:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
BB-32		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 263 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,03 (с, 1H), 4,35-4,45 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,21 (м, 1H), 1,30-1,45 (м, 15H), 0,85-0,94 (м, 2H), 0,51-0,59 (м, 2H).
BB-33		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 265 (M+H) ⁺ .
BB-34		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 197 (M+H) ⁺ .

Отримання загального будівельного блоку (BB-35):

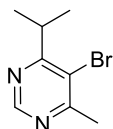


Стадія 1: Синтез 4-ізопропіл-6-метилпіримідину:



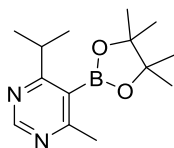
До розчину 4-хлор-6-метилпіримідину (2 г, 15,63 ммоль) в Et₂O (10 мл) при кімнатній температурі додавали Ni(dppf)Cl₂ (165 мг, 0,3 ммоль) однією порцією. Після охолодження суміші до -10 °C протягом 10 хвилин до реакційної суміші по краплях протягом 5 хвилин додавали розчин ізопропілмагнійброміду (1 М, 18,75 ммоль, 18,75 мл). Суміш перемішували при -10 °C протягом 1 год, а потім гасили водою (30 мл) і екстрагували ЕА (30 мл x 3). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (50 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі на діоксиді кремнію (РЕ: ЕА = від 100:1 до 20:1) з отриманням 2,02 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 137 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,00 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,30 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Стадія 2: Синтез 5-Бром-4-ізопропіл-6-метилпіримідину:



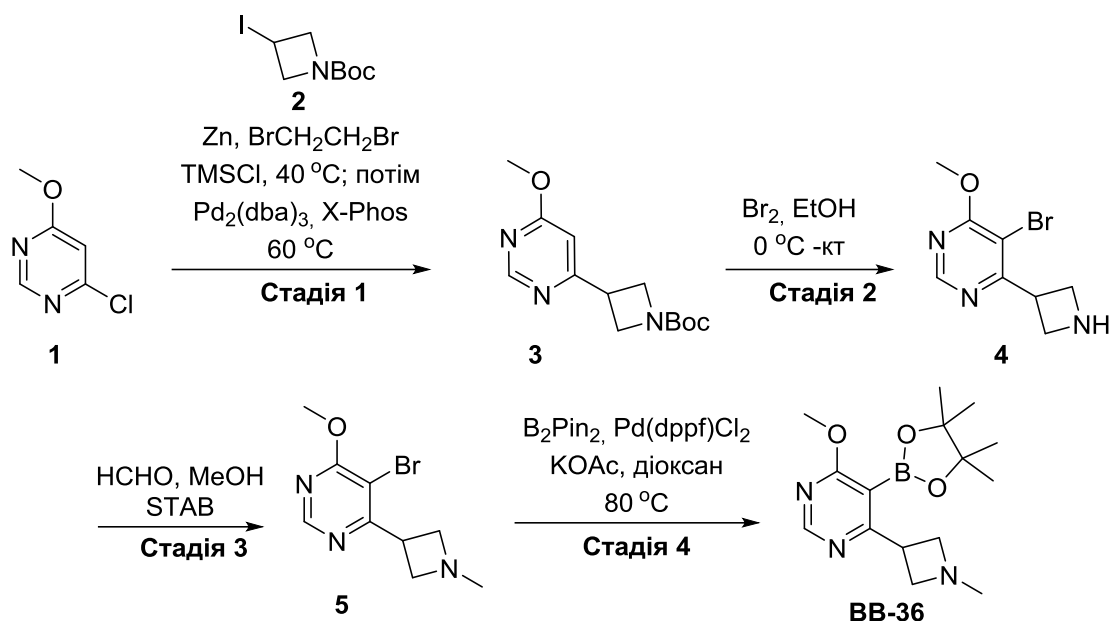
До розчину 4-ізопропіл-6-метилпіримідину (500 мг, 3,6 ммоль) в EtOH (5 мл) при 0 °C додавали Br₂ (588 мг, 3,6 ммоль) однією порцією. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (15 мл x 3). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (20 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі на діоксиді кремнію (РЕ:ЕА = 20:1) з отриманням 400 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 215 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (с, 1H), 3,56 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,25-1,31 (м, 6H).

Стадія 3: Синтез 4-ізопропіл-6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піримідину (BB-35):

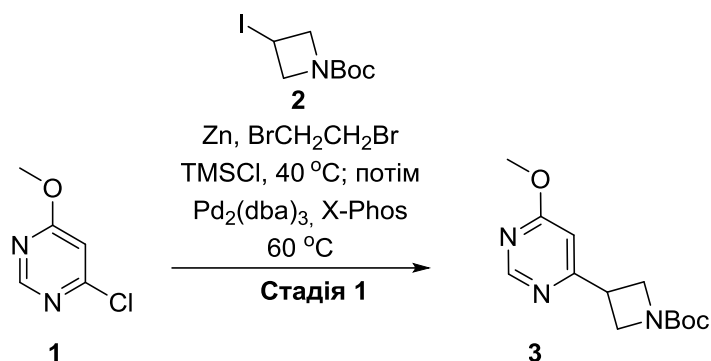


До розчину 5-бром-4-ізопропіл-6-метилпіримідину (400 мг, 1,86 ммоль) і триізопропілборату (457 мг, 2,43 ммоль) в толуені (4 мл) і ТГФ (1 мл) при -78 °C, додавали н-бутиллітій (1 мл, 2,6 ммоль) по краплях протягом 10 хвилин. Через 30 хвилин при -78 °C реакційну суміш нагрівали до -20 °C і перемішували протягом 1 години. Потім реакцію гасили водним розчином HCl (3 мл, 1 н.) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім рН доводили до 8 насиченим водним розчином Na₂CO₃ і екстрагували ЕА (25 мл x 3). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ (30 г), фільтрували і упарювали у вакуумі з отриманням 140 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 181 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,91 (с, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,26-1,32 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Отримання загального будівельного блоку (BB-36):



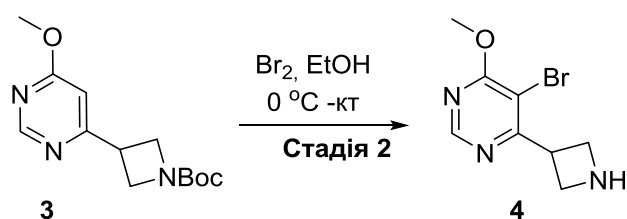
Стадія 1: Синтез трет-бутил-3-(6-метоксипіримідин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату:



5

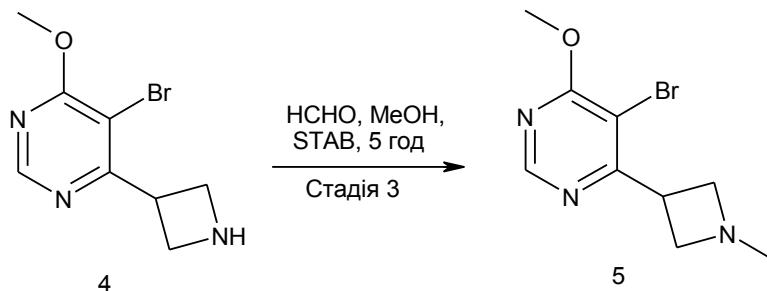
До перемішаного розчину цинку (3,78 г, 58,3 ммоль) в ТГФ (150 мл) додавали TMSCl (0,574 г, 5,30 ммоль) і 1,2-діброметан (0,962 г, 5,30 ммоль). Суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі, а потім обробляли трет-бутил-3-йодоазетидин-1-карбоксилатом 2 (15 г, 53,0 ммоль) зі швидкістю, яка підтримувала внутрішню температуру реакції нижче 40 °С. Отриману суміш додатково перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. До отриманої реакційної суміші додавали 4-хлор-6-метоксипіримідин 1 (7,64 г, 53,0 ммоль), X-Phos (5 г, 10,6 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (4,84 г, 5,30 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С у герметичній пробірці протягом 4 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою (200 мл), екстрагували ЕА (200 мл) і фільтрували крізь целіт. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-70% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (10,00 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 266,3 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,09-4,20 (м, 2H), 3,95-4,06 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,79-3,86 (м, 1H), 1,39 (с, 9H).

Стадія 2: Синтез 4-(азетидин-3-іл)-5-бром-6-метоксипіримідину:



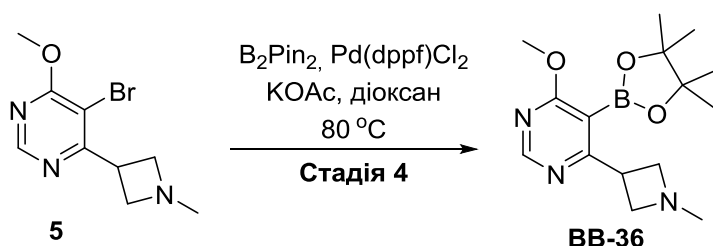
До перемішаного розчину трет-бутил-3-(6-метоксипіримідин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату 3 (3,0 г, 11,3 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали бром (5,42 г, 33,9 ммоль) при 0 °С. Отриманій суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в водному розчині аміаку (30 мл) і екстрагували DCM (100 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-10% метанол в DCM в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,7 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 245,90 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 4,31 (тд, J = 8,35, 16,21 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,87-3,94 (м, 3H).

Стадія 3: Синтез 5-бром-4-метокси-6-(1-метилазетидин-3-іл)піримідину:



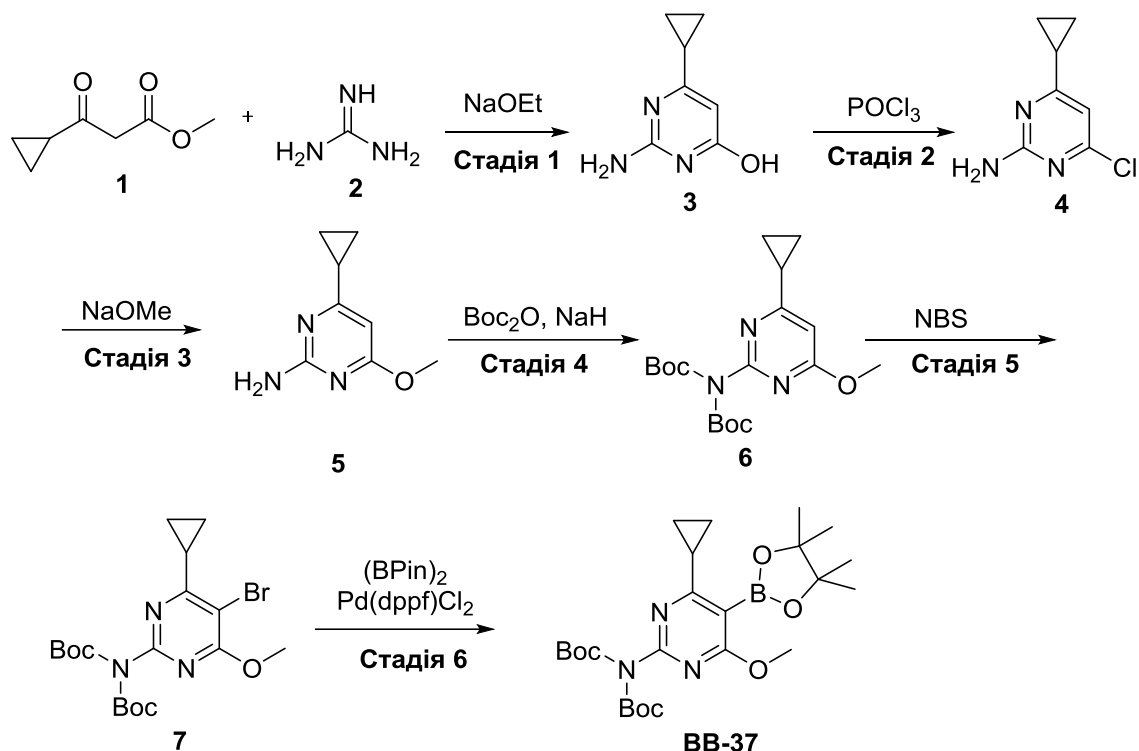
До перемішаного розчину 4-(азетидин-3-іл)-5-бром-6-метоксипіримідину 4 (1,0 г, 4,08 ммоль) в метанолі (20 мл) додавали розчин формальдегіду (10 мл, 37% у воді) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До отриманої реакційної суміші додавали тріацетоксиборгідрид натрію (4,3 г, 20,4 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 5 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли DCM (50 мл), і розчин доводили до pH 8, використовуючи насичений розчин бікарбонату натрію (10 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-10% метанол в DCM в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,719 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР): m/z 257,88 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 4,11 (квін, J = 7,83 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,90 (т, J = 8,07 Гц, 2H), 3,62 (т, J = 7,58 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H).

Стадія 4: Синтез 4-метокси-6-(1-метилазетидин-3-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідину (BB-36):

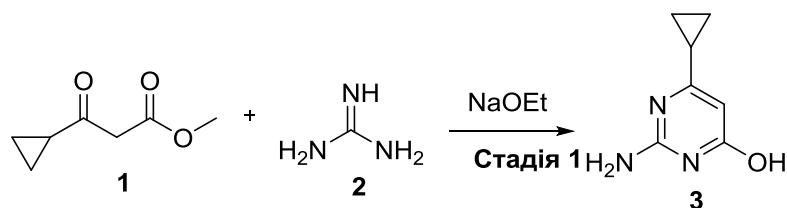


До перемішаного розчину 5-бром-4-метокси-6-(1-метилазетидин-3-іл)піримідину 5 (0,600 г, 2,32 ммоль) і B₂Pin₂ (1,77 г, 6,97 ммоль) в діоксані (30 мл) додавали KOAc (0,676 г, 6,97 ммоль), і реакційну суміш дегазували газоподібним аргоном протягом 15 хв. До отриманої реакційної суміші додавали Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,375 г, 0,465 ммоль) при кімнатній температурі і суміш нагрівали в запаяній пробірці при 80 °С протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли ЕА (100 мл) і фільтрували крізь шар целіту. Отриманий фільтрат упарювали при зниженому тиску з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (0,709 г). Неочищену сполуку використовували як таку на подальшій стадії без додаткового очищення.

Отримання загального будівельного блоку (BB-37):



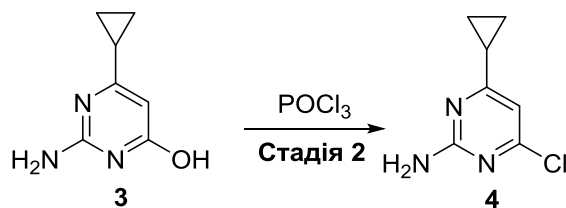
Стадія 1: 2-аміно-6-циклопропілпіримідин-4-ол:



5

До суспензії метил-3-циклопропіл-3-оксoproпаноату (8,1 г, 57 ммоль) і гуанідинкарбонату (5,65 г, 63 ммоль) в етанолі (70 мл) при кімнатній температурі додавали порціями NaOEt (7,75 г, 114 ммоль) протягом 20 хв. Після додавання отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником і перемішували протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, отриману суспензію упарювали при зниженому тиску для видалення більшої частини етанолу. Залишок розбавляли насиченим розчином NH_4Cl (100 мл) і екстрагували ЕА (3 x 200 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 (50 г), фільтрували та упарювали, отримуючи 9 г неочищеного продукту. Неочищений продукт суспендували в змішаному розчиннику (метанол/MTBE = 1/10, 33 мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Після фільтрації та сушіння отримували 7,2 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 152 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,45 (с, 1H), 6,37 (с, 2H), 5,48 (с, 1H), 1,65 (м, 1H), 0,78-0,83 (м, 4H).

Стадія 2: 4-хлор-6-циклопропілпіримідин-2-амін:



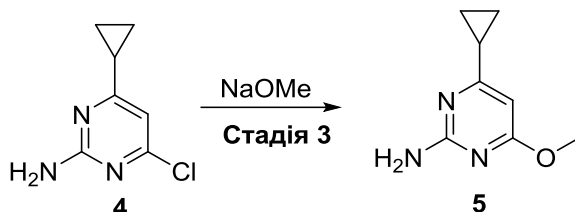
До суспензії 2-аміно-6-циклопропілпіримідин-4-олу (1,5 г, 9,9 ммоль) в DCE (30 мл) додавали POCl_3 (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 75 °C протягом ночі. Після завершення реакції, як показує ТШХ, суміш упарювали насухо. Залишок гасили холодним насиченим

25

розчином карбонату натрію (60 мл) і екстрагували DCM (100 мл x 2). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA = 10:1), отримуючи 1,0 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 170 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,52 (с, 1H), 5,05 (уш. С, 2H), 1,79 (м, 1H), 0,94-1,10 (м, 4H).

5

Стадія 3: 4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-амін:

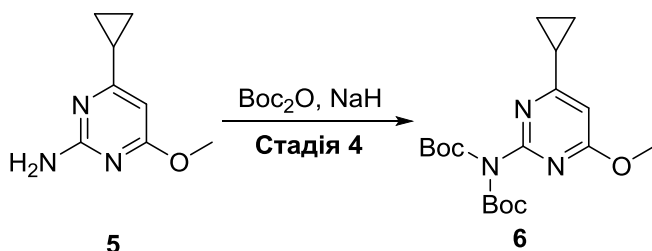


10

До розчину 4-хлор-6-циклопропілпіримідин-2-аміну (850 мг, 5,03 ммоль) в MeOH (50 мл) додавали розчин NaOMe (2,72 г, 15,1 ммоль, 30 мас.% в MeOH) однієї порцією. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 3 годин. Після завершення реакції, як показує ТШХ, суміш гасили водою (60 мл) і екстрагували EA (100 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (120 мл), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали, отримуючи 800 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 166 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,91 (с, 1H), 4,80 (уш. С, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,79 (м, 1H), 0,91-1,08 (м, 2H), 0,85-0,91 (м, 2H).

15

Стадія 4: Ди-Вос-захищений 4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-амін:



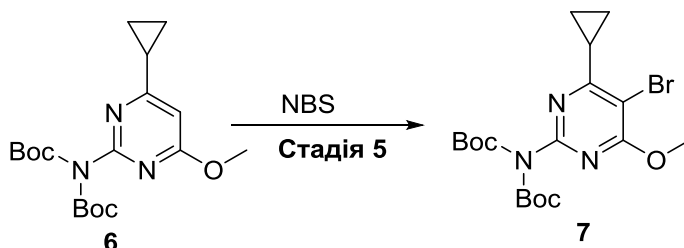
20

До розчину 4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-аміну (900 мг, 5,45 ммоль) і Boc₂O (5,96 г, 27,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали NaH (654 мг, 16,4 ммоль, 60 мас.%) порціями протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили водним розчином NH₄Cl (100 мл) і екстрагували EA (100 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (120 мл), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA = від 50:1 до 25:1) з отриманням 1,27 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 366 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,43 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,89 (м, 1H), 1,44 (с, 18H), 1,02-1,10 (м, 2H), 0,91-1,02 (м, 2H).

25

30

Стадія 5: Ди-Вос захищений 5-бром-4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-амін:

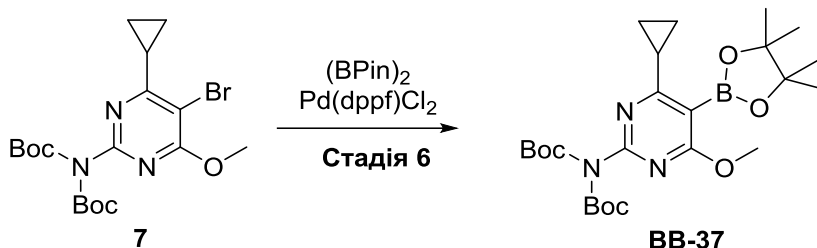


35

До розчину ди-Вос-захищеного 4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-аміну (1,27 г, 3,47 ммоль) в DCM (35 мл) при 0 °C додавали NBS (1,24 г, 6,96 ммоль) порціями протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції, як показує ТШХ, суміш гасили водою (30 мл) і екстрагували DCM (40 мл x 2). Органічний шар промивали сольовим розчином (60 мл), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і

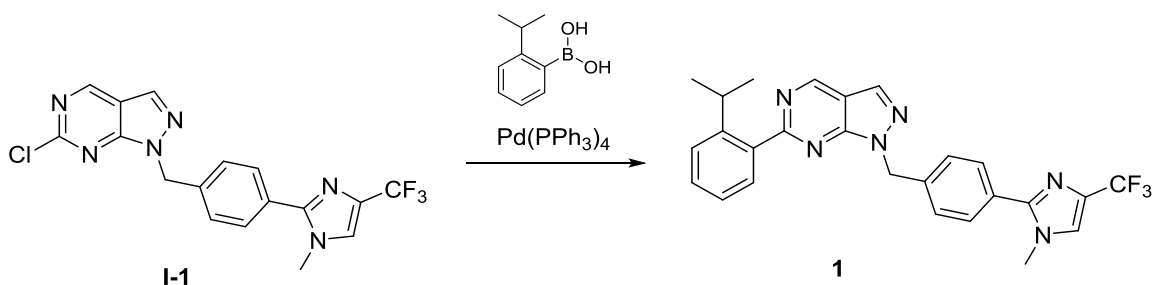
упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA = від 60:1 до 30:1) з отриманням 1,4 г зазначеної в заголовку сполуки PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 444 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,01 (с, 3H), 2,52 (м, 1H), 1,45 (с, 18H), 1,09-1,17 (м, 2H), 1,02-1,09 (м, 2H).

- 5 Стадія 6: Ди-Вос-захищений 4-циклопропіл-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-амін (BB-37):



- 10 До розчину ди-Вос-захищеного 5-бром-4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-2-аміну (1,5 г, 3,4 ммоль) в 1,4-діоксані (34 мл) додавали біс(пінаколато)диборон (1,72 г, 6,77 ммоль), ацетат калію (997 мг, 10,2 ммоль) і Pd(dppf)Cl₂ (249 мг, 0,34 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 95 °С протягом ночі. Після того, як більша частина вихідного матеріалу з бромом була витрачена на підставі аналізу ТШХ, суміш гасили водою (40 мл) і нерозчинену тверду речовину фільтрували. Фільтрат екстрагували ЕА (100 мл × 2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (60 мл), сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (PE:EA = від 30:1 до 10:1) з отриманням 650 мг зазначеної в заголовку сполуки. PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 492 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,90 (с, 3H), 2,18 (м, 1H), 1,45 (с, 18H), 1,33 (с, 12H), 1,09-1,13 (м, 2H), 0,89-0,96 (м, 2H).

Загальна експериментальна процедура 1 Отримання Прикладу 1:



- 25 Суміш 6-хлор-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (100 мг, 0,25 ммоль), K₃PO₄·3H₂O (208 мг, 0,78 ммоль), (2-ізопропілфеніл)боронової кислоти (84 мг, 0,51 ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (30 мг, 0,025 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і воді (0,3 мл), перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Отриману суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували ЕА (20 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄ (10 г), фільтрували та упарювали досуха. Концентрований залишок очищали хроматографією на силікагелі (PE: EA = від 30:1 до 5:1) з подальшою препаративною ВЕРХ з отриманням 62 мг зазначеної в заголовку сполуки. PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 477 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,30 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,72 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,44-7,51 (м, 4H), 7,26-7,35 (м, 2H), 5,75 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,56 (м, 1H), 1,27 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

- 35 Наступні сполуки були отримані відповідно до загальної експериментальної процедури 1 з використанням Pd(PPh₃)₄/K₃PO₄ або XPhos-Pd-G2/XPhos/K₃PO₄ і відповідних сполук бору (зазначені структури комерційних боронових кислот і боронатів):

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
2		I-1, 	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 465 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,31 (с, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,80 (д, J = 7,5 Гц, 1Н), 7,60 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,47 (д, J = 7,5 Гц, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 7,07-7,15 (м, 2Н), 5,77 (с, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 3,73 (с, 3Н).
3		I-1, 	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 513 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,50 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,11 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,86 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,79-7,84 (м, 2Н), 7,68 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,39 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 5,80 (с, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 3,50 (с, 3Н).
4		I-1, 	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 495 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,31 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,44 (т, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,79 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 5,79 (с, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 3,72 (с, 6Н).
5		I-1, 	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 479 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,32 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,26-7,32 (м, 2Н), 6,88-6,95 (м, 2Н), 5,76 (с, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 3,73 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н).
6		I-1, 	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 480 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,32 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,14 (д, J = 5,1 Гц, 1Н), 7,59 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,48 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,30 (с, 1Н), 6,88 (д, J = 5,1 Гц, 1Н), 5,75 (с, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 3,73 (с, 3Н), 2,13 (с, 3Н).
7		I-1, 	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 527 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,37 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,12 (д, J = 7,5 Гц, 1Н), 7,72-7,90 (м, 3Н), 7,67 (с, 1Н), 7,62 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,42 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 5,82 (с, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 3,61-3,68 (к, J = 7,5 Гц, 2Н), 1,17-1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3Н).
8		I-1, 	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 466 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,33 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,42 (д, J = 5,1 Гц, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,72 (д, J = 5,1 Гц, 1Н), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,30 (с, 1Н), 5,78 (с, 2Н), 4,02 (с, 3Н), 3,73 (с, 3Н).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
9		I-1 і BB-1	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 478 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1Н), 8,61 (дд, J = 4,8, 1,5 Гц, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,14 (дд, J = 7,8, 1,5 Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,62 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,50 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,39 (м, 1Н), 5,82 (с, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 3,65 (м, 1Н), 1,24-1,29 (д, J = 6,6 Гц, 6Н).
10		I-1 і BB-2	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 495 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,36 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,62 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,28-7,40 (м, 2Н), 7,18 (м, 1Н), 5,80 (с, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 3,21 (м, 1Н), 1,31 (дд, J = 7,2, 1,2 Гц, 6Н).
11		I-1 і BB-3	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 505 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,35 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,36 (т, J = 8,1 Гц, 2Н), 6,96 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,70 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 5,80 (с, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 3,71 (с, 3Н), 1,49 (м, 1Н), 0,55-0,57 (д, J = 6,9 Гц, 4Н).
12		I-1 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 507 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,61 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,51 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 5,80 (с, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 3,74 (с, 3Н), 1,68 (м, 1Н), 1,12-1,19 (м, 2Н), 0,85-0,92 (м, 2Н).
13		I-16 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 507,10 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,70 (д, J = 7,8 Гц, 2Н), 7,33 (д, J = 8,3 Гц, 2Н), 5,69 (с, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 3,82 (с, 3Н), 1,60-1,69 (м, 1Н), 1,03-1,09 (м, 2Н), 0,85 (дд, J = 3,2, 7,6 Гц, 2Н).
14		I-15 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 510,20 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,68 (д, J = 8,31 Гц, 2Н), 7,41 (д, J = 8,31 Гц, 2Н), 5,78 (с, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 1,65 (тд, J = 3,73, 7,70 Гц, 1Н), 1,04 - 1,08 (м, 2Н), 0,86 (дд, J = 2,93, 7,83 Гц, 2Н).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
15		I-1 і BB-20	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 521,20 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,48 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,77 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,35-3,40 (м, 1H), 2,24 (т, J = 9,54 Гц, 2H), 1,65-1,78 (м, 4H).
16		I-6 і BB-20	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 549,20 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,48 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,53 (д, J = 8,03 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,03 Гц, 2H), 5,78 (с, 2H), 4,41 (тд, J = 6,43, 12,99 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,19-2,28 (м, 2H), 1,62 - 1,84 (м, 5H), 1,37 (д, J = 6,53 Гц, 6H).
17		I-8 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 525,05 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,42 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,46 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 1,52-1,61 (м, 1H), 0,96 (с, 2H), 0,73-0,80 (м, 2H).
18		I-10 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 539,05 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,54 (т, J = 7,73 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 10,97 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 3,86-3,88 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81-3,84 (м, 1H), 1,63-1,71 (м, 1H), 1,24 (т, J = 7,23 Гц, 3H), 1,03-1,08 (м, 2H), 0,82-0,89 (м, 2H).
19		I-11 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 553,30 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,70-8,73 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,52 (т, J = 7,83 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 10,76 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 9,29 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 4,09 (тд, J = 6,54, 12,84 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,62-1,70 (м, 1H), 1,33 (д, J = 6,36 Гц, 6H), 1,06 (тд, J = 3,61, 6,97 Гц, 2H), 0,83 - 0,88 (м, 2H).
20		I-9 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 525,05 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,52-7,61 (м, 2H), 7,42 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,06 (с, 2H), 0,87 (дд, J = 3,2, 8,1 Гц, 2H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
21		I-1 і BB-6	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 495 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,33 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,26-7,35 (м, 3H), 7,12 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).
22		I-2 і	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 491 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,19 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,42-7,52 (м, 4H), 7,27-7,35 (м, 2H), 5,73 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,49 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 1,25-1,28 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
23		I-19 і	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 477 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,71 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50-7,70 (м, 4H), 7,42-7,49 (м, 2H), 7,30-7,39 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,56 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,27 (д, J = 6,6 Гц, 6H).
24		I-24 і	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 491 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,28 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,70 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50-7,60 (м, 4H), 7,40-7,49 (м, 2H), 7,27-7,35 (м, 2H), 6,35 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,56 (м, 1H), 2,06-2,08 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,29-1,31 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,21-1,23 (д, J = 6,6 Гц, 3H).
25		I-4 і	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 491 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,21 (с, 1H), 7,69 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,42-7,50 (м, 4H), 7,27-7,35 (м, 2H), 5,67 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,54 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,24-1,26 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
26		I-19 і BB-1	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 478 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,41 (с, 1H), 8,62 (дд, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,45-7,53 (м, 4H), 7,41 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,84 (с, 2H), 3,66 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,27-1,29 (д, J = 6,9 Гц, 6H).
27		I-19 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 507 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,56 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,61 (м, 1H), 1,12-1,19 (м, 2H), 0,82-0,91 (м, 2H).

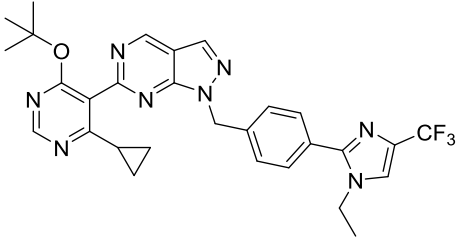
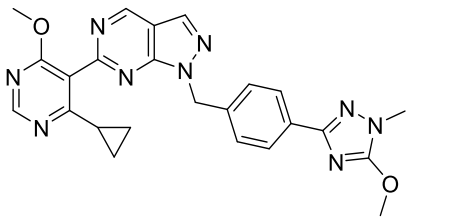
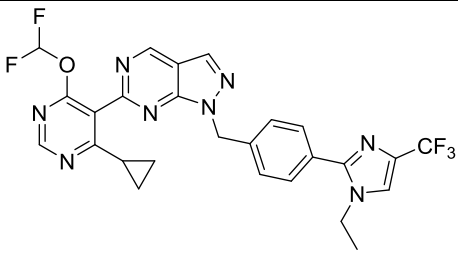
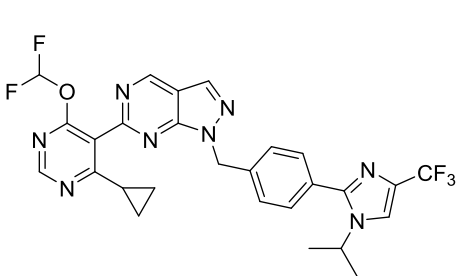
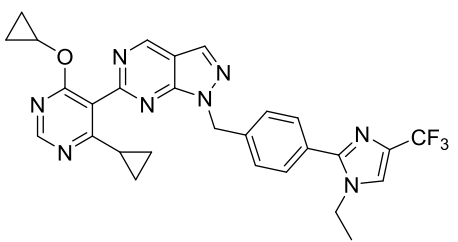
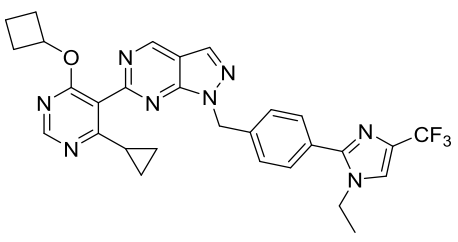
Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
28		I-22 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 537 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,61 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,40-7,64 (м, 4H), 6,56 (с, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,77 (м, 1H), 1,10-1,20 (м, 2H), 0,85-0,97 (м, 2H).
29		I-20 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 535,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,43-7,52 (м, 4H), 6,81 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,92 (тд, J = 6,73, 13,46 Гц, 1H), 1,61 - 1,68 (м, 1H), 1,11 (д, J = 6,98 Гц, 6H), 1,03 - 1,07 (м, 2H), 0,85 (дд, J = 3,24, 7,73 Гц, 2H).
30		I-21 і B-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 559,30 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53-8,55 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,41-7,49 (м, 4H), 7,26 (с, 1H), 6,53 (дд, J = 1,75, 3,24 Гц, 1H), 6,26 (д, J = 2,99 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,60-1,68 (м, 1H), 1,02-1,07 (м, 2H), 0,82-0,87 (м, 2H).
31		I-23 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 537,3 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,30-7,34 (м, 2H), 6,87 (д, J = 7,48 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,80 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,62 (дт, J = 3,99, 7,73 Гц, 1H), 1,06 (д, J = 2,49 Гц, 2H), 0,84 (дд, J = 2,99, 7,48 Гц, 2H).
32		I-32 і BB-1	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 460 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,61 (дд, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,39 (м, 1H), 6,70 (т, J = 54,9 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,83 (с, 2H), 3,64 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,26-1,28 (д, J = 6,6 Гц, 6H).
33		I-1 і BB-5	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 481 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 5,80 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
34		I-17 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 535,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,69 (с, 2H), 4,56 (тд, J = 6,48, 12,96 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 1,62-1,69 (м, 1H), 1,48 (д, J = 6,48 Гц, 6H), 1,07 (тд, J = 3,49, 6,98 Гц, 2H), 0,84-0,89 (м, 2H).
35		I-18 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 537,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,90 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,86 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,85 (уш. С, 3H), 3,84 (уш. С, 6H), 1,61 (тд, J = 3,62, 7,73 Гц, 1H), 1,02-1,07 (м, 2H), 0,83 (дд, J = 2,74, 7,23 Гц, 2H).
36		I-34 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 490 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,34 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,00 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,86 (т, J = 52,5 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 1,68 (м, 1H), 1,21-1,25 (м, 2H), 0,85-0,93 (м, 2H).
37		I-39 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 523 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,39 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 1,63 (м, 1H), 1,13-1,17 (м, 2H), 0,86-0,90 (м, 2H).
38		I-50 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 539 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,53 (с, 4H), 6,77 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,46 (с, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,11-1,19 (м, 2H), 0,84-0,93 (м, 2H).
39		I-1 і BB-16	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 520,20 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,48 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64 (уш. д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,37 (уш. д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,76 (с, 2H), 4,32 (к, J = 7,01 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,57-1,65 (м, 1H), 1,10 (т, J = 6,85 Гц, 3H), 1,02 (с, 2H), 0,82 (дд, J = 3,18, 7,58 Гц, 2H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
40		I-1 і BB-26	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 535,15 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,66 (д, J = 8,31 Гц, 2Н), 7,38 (д, J = 8,31 Гц, 2Н), 5,79 (с, 2Н), 5,30 (тд, J = 6,30, 12,35 Гц, 1Н), 3,74 (с, 3Н), 1,60-1,68 (м, 1Н), 1,12 (д, J = 5,87 Гц, 6Н), 1,02-1,07 (м, 2Н), 0,82-0,87 (м, 2Н).
41		I-1 і BB-7	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 563 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,41 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,62 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 5,81 (с, 2Н), 5,67 (м, 1Н), 3,92 (м, 1Н), 3,74 (с, 3Н), 3,55-3,73 (м, 3 Н), 2,18 (м, 1Н), 1,92 (м, 1Н), 1,66 (м, 1Н), 1,12-1,21 (м, 2Н), 0,85-0,95 (м, 2Н).
42		I-1 і BB-8	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 551 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,33 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,30 (с, 1Н), 5,76 (с, 2Н), 4,54 (т, J = 4,8 Гц, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 3,61 (т, J = 4,8 Гц, 2Н), 3,23 (с, 3Н), 1,70 (м, 1Н), 1,22-1,28 (м, 2Н), 0,85-0,92 (м, 2Н).
43		I-19 і BB-8	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 551 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,33 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,44 (с, 1Н), 5,76 (с, 2Н), 4,54 (т, J = 4,8 Гц, 2Н), 3,61 (т, J = 4,8 Гц, 2Н), 3,23 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 1,69 (м, 1Н), 1,22-1,28 (м, 2Н), 0,86-0,93 (м, 2Н).
44		I-19 і BB-31	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 481 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,39 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,46-7,54 (м, 4Н), 7,44 (с, 1Н), 6,56 (с, 1Н), 5,82 (с, 2Н), 5,48 (м, 1Н), 2,35 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 1,46 (д, J = 6,6 Гц, 6Н).
45		I-19 і BB-35	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 515 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,44 (с, 1Н), 9,04 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,56 (с, 1Н), 5,83 (с, 2Н), 2,73 (м, 1Н), 2,31 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 1,16 (д, J = 6,6 Гц, 6Н).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
46		I-19 і BB-9	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 497 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,43 (с, 1Н), 8,88 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,57 (с, 1Н), 5,83 (с, 2Н), 2,52 (с, 3Н), 2,31 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н).
47		I-19 і BB-10	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 525 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,56 (с, 1Н), 5,82 (с, 2Н), 4,53 (т, J = 4,5 Гц, 2Н), 3,57 (т, J = 4,5 Гц, 2Н), 3,16 (с, 3Н), 2,31 (с, 3Н), 2,29 (с, 3Н).
48		I-19 і BB-5	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 481 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,33 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 7,53 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 7,41 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 6,44 (с, 1Н), 5,76 (с, 2Н), 3,96 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н).
49		I-19 і	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 461 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,34 (с, 1Н), 8,93 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 8,84 (т, J = 1,5 Гц, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 7,68-7,72 (м, 3Н), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,43 (с, 1Н), 5,86 (с, 2Н), 2,32 (с, 2Н).
50		I-32 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 489 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,44 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 6,70 (т, J = 54,9 Гц, 1Н), 6,45 (с, 1Н), 5,81 (с, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 1,67 (м, 1Н), 1,22-1,28 (м, 2Н), 0,86-0,93 (м, 2Н).
51		I-5 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 521,20 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,59 (д, J = 8,31 Гц, 2Н), 7,41 (д, J = 7,83 Гц, 2Н), 5,79 (с, 2Н), 4,04 (к, J = 7,01 Гц, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 1,61-1,69 (м, 1Н), 1,29 (т, J = 7,34 Гц, 3Н), 1,03-1,08 (м, 2Н), 0,85 (дд, J = 3,18, 7,58 Гц, 2Н).
52		I-22b і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 551 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,61 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 5,74 (с, 1Н), 4,19 (с, 3Н), 4,04-4,11 (к, J = 7,5 Гц, 2Н), 3,93 (с, 3Н), 1,78 (м, 1Н), 1,11-1,19 (м, 2Н), 0,84-0,93 (м, 2Н).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
53		I-3 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 535,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,68 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,57 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 7,82 Гц, 2H), 5,74 (с, 2H), 4,00-4,07 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,58-1,62 (м, 1H), 1,27 (т, J = 7,09 Гц, 3H), 1,01-1,06 (м, 2H), 0,84 (д, J = 4,40 Гц, 2H).
54		I-5 і BB-11	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 553 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,42 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,50-7,57 (м, 4H), 5,81 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,55 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,06 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,34 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,16-1,19 (м, 2H), 0,87-0,94 (м, 2H).
55		I-33 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 490 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,36 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,72 (т, J = 53,7 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 1,68 (м, 1H), 1,21-1,24 (м, 2H), 0,85-0,93 (м, 2H).
56		I-36 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 509 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,36 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,79 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 1,67 (м, 1H), 1,25-1,28 (м, 2H), 0,87-0,92 (м, 2H).
57		I-37 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 526,30 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,70 (т, J = 7,83 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 10,76 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 7,83 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 1,63-1,71 (м, 1H), 1,03-1,09 (м, 2H), 0,82-0,89 (м, 2H).
58		I-38 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 536,35 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,66 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,83 (с, 2H), 4,69 (тд, J = 6,42, 13,08 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,62-1,69 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,85 Гц, 6H), 1,03-1,08 (м, 2H), 0,85 (дд, J = 2,93, 7,34 Гц, 2H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
59		I-5 і BB-12	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 563 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,50-7,57 (м, 4H), 5,82 (с, 2H), 4,07 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,56 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,42 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,11-1,14 (м, 2H), 0,85-0,89 (м, 2H).
60		I-51 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 541 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,84 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,73 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 1,64 (м, 1H), 1,01-1,06 (м, 2H), 0,82-0,89 (м, 2H).
61		I-5 і BB-25	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 557 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,44 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,67 (т, J = 72,0 Гц, 1H), 7,43 (с, 4H), 5,82 (с, 2H), 4,06 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,32 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,22-1,26 (м, 2H), 0,95-1,02 (м, 2H).
62		I-6 і BB-25	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 570,95 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,64-7,94 (м, 1H), 7,52 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,79 (с, 2H), 4,42 (тд, J = 6,54, 13,34 Гц, 1H), 1,56-1,64 (м, 1H), 1,37 (д, J = 6,48 Гц, 6H), 1,09 (д, J = 2,99 Гц, 2H), 0,88 (дд, J = 2,99, 7,48 Гц, 2H).
63		I-5 і BB-14	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 547 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,32 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,45-7,54 (м, 4H), 7,36 (с, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,38 (м, 1H), 4,02 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,38-1,44 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,21-1,29 (м, 2H), 0,85-0,91 (м, 2H), 0,71-0,77 (м, 2H), 0,55-0,65 (м, 2H).
64		I-5 і BB-13	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 561 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,41 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,49-7,58 (м, 4H), 5,82 (с, 2H), 5,24 (м, 1H), 4,06 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,32-2,38 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 1,62-1,68 (м, 3H), 1,34 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,11-1,16 (м, 2H), 0,84-0,92 (м, 2H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
65		I-39 і BB-5	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 497 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,39 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,77 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).
66		I-44 і BB-5	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 511 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,36 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,32 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,07 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
67		I-5 і BB-15	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 524 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,50-7,58 (м, 4H), 5,81 (с, 2H), 4,07 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,34 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,13-1,19 (м, 2H), 0,91-0,94 (м, 2H).
68		I-5 і BB-32	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 507 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,29 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,68 (к, J = 6,9 Гц, 2H), 4,03 (к, J = 6,9 Гц, 2H), 2,51 (м, 1H), 1,38-1,46 (м, 6H), 0,85-0,94 (м, 2H), 0,61-0,65 (м, 2H).
69		I-53 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 464 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,36 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,67 (м, 1H), 1,23-1,28 (м, 2H), 0,87-0,97 (м, 2H).
70		I-45 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 480 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,34 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,75 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 1,65 (м, 1H), 1,20-1,29 (м, 2H), 0,81-0,92 (м, 2H).
71		I-54 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 518 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,41 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,85 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,65 (м, 1H), 1,12-1,18 (м, 2H), 0,85-0,92 (м, 2H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
72		I-57 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 492,15 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 7,44-7,51 (м, 4Н), 5,81 (с, 2Н), 4,23 (тд, J = 6,42, 13,08 Гц, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 1,61-1,69 (м, 1Н), 1,37 (д, J = 6,36 Гц, 6Н), 1,02-1,08 (м, 2Н), 0,84 (д, J = 3,91 Гц, 2Н).
73		I-58 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 512,35 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,40-7,49 (м, 4Н), 5,81 (с, 2Н), 3,91-3,99 (м, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 1,63 - 1,70 (м, 1Н), 1,34 (д, J = 6,98 Гц, 6Н), 1,05 (тд, J = 3,49, 6,98 Гц, 2Н), 0,82-0,87 (м, 2Н).
74		I-56 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 497,60 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 7,41-7,45 (м, 2Н), 7,35-7,39 (м, 2Н), 6,75 (с, 1Н), 5,75 (с, 2Н), 4,33-4,39 (м, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 3,68 (с, 3Н), 1,32 (д, J = 6,85 Гц, 6Н), 1,03-1,07 (м, 2Н), 0,84 (дд, J = 3,18, 7,58 Гц, 2Н).
75		I-7 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 522 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,69 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,06 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,85 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1Н), 5,83 (с, 2Н), 4,57 (к, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 1,67 (м, 1Н), 1,34 (т, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,02-1,10 (м, 2Н), 0,86-0,89 (м, 2Н).
76		I-40 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 537 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,33 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 5,90 (с, 1Н), 5,74 (с, 2Н), 4,19 (к, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,94 (с, 3Н), 1,67 (м, 1Н), 1,44 (т, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,20-1,28 (м, 2Н), 0,82-0,91 (м, 2Н).
77		I-41 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 567 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,33 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 7,68 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 7,50 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 5,94 (с, 1Н), 5,73 (с, 2Н), 4,26 (т, J = 4,5 Гц, 2Н), 3,94 (с, 3Н), 3,72 (т, J = 4,5 Гц, 2Н), 3,38 (с, 3Н), 1,65 (м, 1Н), 1,24-1,26 (м, 2Н), 0,87-0,91 (м, 2Н).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
78		I-42 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 553 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,34 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 5,95 (с, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,25 (т, J = 4,5 Гц, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,78 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,66 (м, 1H), 1,22-1,26 (м, 2H), 0,87-0,91 (м, 2H).
79		I-43 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 524 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,58 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,01 (дд, J = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,4, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,84 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 1,62 (м, 1H), 1,13-1,17 (м, 2H), 0,86-0,95 (м, 2H).
80		I-59 і BB-33	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 481 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,34 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 5,79 (с, 2H), 4,18 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 0,91-0,97 (м, 2H), 0,72-0,81 (м, 2H).
81		I-1 і BB-33	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 495 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,35 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 4,25 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 0,95-1,01 (м, 2H), 0,72-0,85 (м, 2H).
82		I-5 і BB-33	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 509 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,33 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,53 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,32 (м, 1H), 4,03 (к, J = 7,8 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,38-1,45 (т, J = 7,8 Гц, 3H), 1,09-1,15 (м, 2H), 0,81-0,88 (м, 2H).
83		I-6 і BB-33	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 523 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,34 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,51 (с, 4H), 7,42 (с, 1H), 5,83 (с, 2H), 4,47 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,41 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 0,94-1,01 (м, 2H), 0,78-0,81 (м, 2H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
84		I-5 і BB-34	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 523 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,34 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,52-7,61 (м, 5Н), 5,84 (с, 2Н), 5,65 (м, 1Н), 4,03-4,12 (к, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 2,55-2,71 (м, 2Н), 2,26-2,41 (м, 2Н), 1,68-1,90 (м, 2Н), 1,29-1,39 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).
85		I-52 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 508 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,39 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 8,01(д, J = 8,1 Гц, 2Н), 7,44 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 5,77 (с, 2Н), 4,10 (с, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 1,64 (м, 1Н), 1,10-1,18 (м, 2Н), 0,81-0,88 (м, 2Н).
86		I-1 і BB-29	PX-МС (Спосіб В): (ІЕР+): m/z 497,15 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,45 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,69 (д, J = 7,82 Гц, 2Н), 7,42 (д, J = 7,83 Гц, 2Н), 5,75 (с, 2Н), 3,88 (с, 6Н), 3,75 (с, 3Н).
87		I-5 і BB-29*	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 511,10 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,45 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,60 (д, J = 7,8 Гц, 2Н), 7,42 (д, J = 7,8 Гц, 2Н), 5,76 (с, 2Н), 4,05 (к, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,87 (с, 6Н), 1,29 (т, J = 7,1 Гц, 3Н).
88		I-28 і BB-29	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 525,10 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,42 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,59 (д, J = 7,83 Гц, 2Н), 7,49 (д, J = 7,83 Гц, 2Н), 6,33 (к, J = 6,85 Гц, 1Н), 4,04 (к, J = 7,17 Гц, 2Н), 3,83-3,88 (м, 6Н), 1,98 (д, J = 6,85 Гц, 3Н), 1,29 (т, J = 7,34 Гц, 3Н).
89		I-25 і BB-29	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 525,15 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,43 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,59 (д, J = 7,78 Гц, 2Н), 7,49 (д, J = 8,03 Гц, 2Н), 6,33 (к, J = 6,78 Гц, 1Н), 4,04 (к, J = 7,11 Гц, 2Н), 3,85 (с, 6Н), 1,98 (д, J = 7,03 Гц, 3Н), 1,29 (т, J = 7,28 Гц, 3Н).
90		I-6 і BB-29	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 525,20 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,45 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,53 (д, J = 8,28 Гц, 2Н), 7,43 (д, J = 8,28 Гц, 2Н), 5,76 (с, 2Н), 4,42 (тд, J = 6,40, 13,30 Гц, 1Н), 3,87 (с, 6Н), 1,37 (д, J = 6,78 Гц, 6Н).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
91		I-5 і BB-27	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 539,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,49 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,49-7,60 (м, 4H), 7,37 (с, 1H), 5,79 (с, 2H), 4,46-4,57 (м, 4H), 3,99-4,09 (м, 2H), 1,35-1,45 (м, 3H), 1,32 (т, J = 7,0 Гц, 6H).
92*		I-24 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 521,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,37 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,37 Гц, 2H), 6,31-6,39 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 1,99 (д, J = 6,89 Гц, 3H), 1,57-1,66 (м, 1H), 1,05 (с, 2H), 0,78 - 0,88 (м, 2H).
93*		I-24 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 521,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,37 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,37 Гц, 2H), 6,35 (к, J = 6,89 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 1,99 (д, J = 6,89 Гц, 3H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,04 (д, J = 3,94 Гц, 2H), 0,77-0,88 (м, 2H).
94*		I-25 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 535,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,35 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,04 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,00 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,57-1,65 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,04 (д, J = 3,1 Гц, 2H), 0,82 (д, J = 7,5 Гц, 2H).
95*		I-25 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 535,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,35 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 4,04 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,99 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,60 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 1,29 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,04 (с, 2H), 0,82 (д, J = 6,8 Гц, 2H).

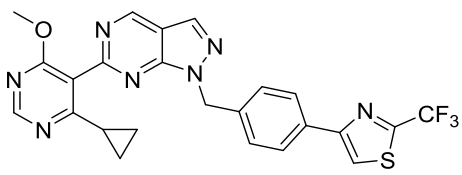
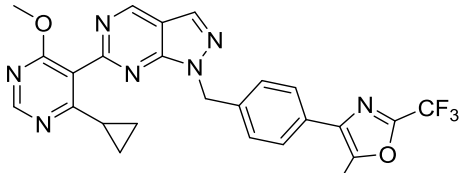
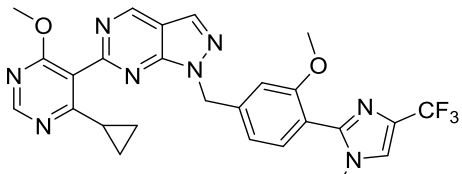
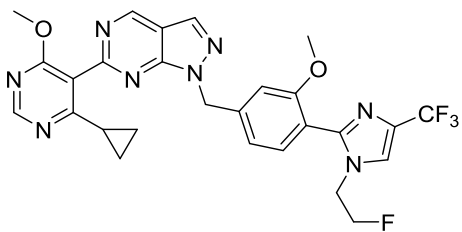
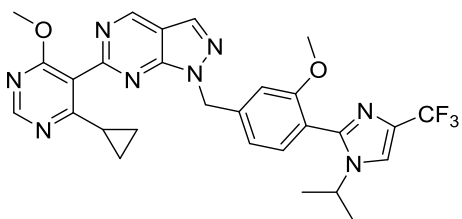
Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
96		I-27 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 553,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,52 (т, J = 7,83 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 11,25 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 1,22, 8,07 Гц, 1H), 6,39 (к, J = 6,85 Гц, 1H), 3,84-3,87 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,99 (д, J = 7,34 Гц, 3H), 1,57-1,66 (м, 1H), 1,24 (т, J = 7,34 Гц, 3H), 1,03-1,07 (м, 2H), 0,83 (д, J = 7,83 Гц, 2H).
97		I-29 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 549,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,46-7,55 (м, 4H), 6,36 (к, J = 6,98 Гц, 1H), 4,41 (тд, J = 6,48, 12,96 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,00 (д, J = 6,98 Гц, 3H), 1,58-1,65 (м, 1H), 1,37 (д, J = 6,48 Гц, 6H), 1,04 (д, J = 2,99 Гц, 2H), 0,76-0,87 (м, 2H).
98		I-30 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 548,94 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,47-7,54 (м, 4H), 6,36 (д, J = 6,98 Гц, 1H), 4,41 (тд, J = 6,36, 13,22 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,00 (д, J = 6,98 Гц, 3H), 1,61 (д, J = 3,99 Гц, 1H), 1,37 (д, J = 6,48 Гц, 6H), 1,04 (д, J = 3,49 Гц, 2H), 0,78-0,87 (м, 2H).
99*		I-25 і BB-20	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 549,14 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,46 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,31 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 4,04 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,24-3,28 (м, 1H), 2,13-2,27 (м, 2H), 2,00 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 1,58-1,78 (м, 4H), 1,29 (т, J = 7,3 Гц, 3H).
100*		I-25 і BB-20	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 549,14 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,46 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,31 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 4,04 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,24 3,29 (м, 1H), 2,12-2,27 (м, 2H), 2,00 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,58-1,77 (м, 4H), 1,29 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
101		I-5 і BB-36	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 550,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,48 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,78 (с, 2H), 4,06 (к, J = 7,15 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,51 (т, J = 7,98 Гц, 1H), 3,05-3,16 (м, 4H), 2,07 (с, 3H), 1,29 (т, J = 7,23 Гц, 3H).
102		I-1 і BB-17	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 583,05 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,53 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,20-7,26 (м, 5H), 5,79 (с, 2H), 5,44 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,65-1,72 (м, 1H), 1,07 (с, 2H), 0,88 (дд, J = 3,2, 7,6 Гц, 2H).
103		I-5 і BB-17	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 597,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,53 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,18-7,29 (м, 5H), 5,80 (с, 2H), 5,44 (с, 2H), 4,01 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,26 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,07 (с, 2H), 0,82-0,91 (м, 2H).
104		I-1 і BB-18	PXМС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 521,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,66 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,79 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 0,65 (с, 2H), 0,28-0,33 (м, 2H).
105		I-19 і BB-18	PXМС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 521,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,53 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 6,74 (с, 1H), 5,81 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,63-0,66 (м, 2H), 0,27-0,31 (м, 2H).
106		I-39 і BB-18	PXМС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 537,05 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,62-0,67 (м, 2H), 0,27-0,33 (м, 2H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
107		I-6 і BB-18	РХМС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 549,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,51 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,80 (с, 2H), 4,39 (тд, J = 6,48, 12,96 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,36 (д, J = 6,48 Гц, 6H), 1,04 (с, 3H), 0,61-0,66 (м, 2H), 0,27-0,31 (м, 2H).
108		I-6 і BB-19	РХМС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 563,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,52 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,37-7,42 (м, 2H), 4,40 (тд, J = 6,24, 12,96 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,47-1,52 (м, 2H), 1,42-1,46 (м, 1H), 1,37 (д, J = 6,36 Гц, 6H), 0,86 (с, 3H), 0,69-0,74 (м, 1H), 0,64 (с, 3H).
109		I-1 і BB-21	РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 523,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,47 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,65 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,55-5,89 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 0,99 (с, 9H).
110		I-1 і BB-23	РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 527,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,41 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,66 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,65-5,84 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 1,56-1,68 (м, 6H).
111		I-1 і BB-24	РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 511,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,46 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,68 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 5,76 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).
112		I-19 і BB-37	РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 522 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,30 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,71 (м, 1H), 1,09-1,17 (м, 2H), 0,69-0,78 (м, 2H).
113		I-5 і BB-29	РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 525,05 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,45 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,59 (д, J = 7,34 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,76 (с, 2H), 4,37 (к, J = 7,17 Гц, 2H), 4,04 (к, J = 7,01 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,29 (т, J = 7,09 Гц, 3H), 1,14 (т, J = 7,09 Гц, 3H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
114		I-5 і BB-30	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 537,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,43 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,60 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,75 (с, 2H), 4,34-4,39 (м, 1H), 4,05 (к, J = 7,01 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,30 (т, J = 7,34 Гц, 3H), 0,69 (к, J = 6,52 Гц, 2H), 0,45-0,50 (м, 2H).
115		I-19 і BB-22	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 509,70 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,35-7,46 (м, 4H), 6,92 (с, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,59-2,69 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,07 (д, J = 6,36 Гц, 6H).
116		I-26 і BB-22	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 555,20 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,48 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,52 (т, J = 7,83 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 11,25 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,83 Гц, 1H), 6,35 (к, J = 6,85 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,78 - 3,83 (м, 1H), 2,53-2,60 (м, 2H), 2,00 (д, J = 6,85 Гц, 3H), 1,24 (т, J = 7,34 Гц, 3H), 1,05 (т, J = 6,85 Гц, 6H).
117		I-28 і BB-22	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 537,18 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,47 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,00 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,43-7,47 (м, 2H), 6,28 - 6,35 (м, 1H), 4,03 (к, J = 7,48 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,58 (дд, J = 6,48, 13,46 Гц, 1H), 2,00 (д, J = 6,98 Гц, 3H), 1,28 (т, J = 7,23 Гц, 3H), 1,05 (т, J = 7,48 Гц, 6H).
118		I-27 і BB-22	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 555,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,48 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,52 (т, J = 7,58 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 11,25 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,83 Гц, 1H), 6,31-6,40 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,78-3,83 (м, 1H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,00 (д, J = 6,85 Гц, 3H), 1,24 (т, J = 7,09 Гц, 3H), 1,05 (т, J = 6,85 Гц, 6H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
119		I-6 і BB-22	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 537,15 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1Н), 8,86 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,52 (д, J = 8,03 Гц, 2Н), 7,40 (д, J = 8,03 Гц, 2Н), 5,78 (с, 2Н), 4,41 (тд, J = 6,56, 13,24 Гц, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 2,65 (тд, J = 6,49, 13,36 Гц, 1Н), 1,37 (д, J = 6,53 Гц, 6Н), 1,08 (д, J = 6,78 Гц, 6Н).
120		I-46 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 522,10 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 7,45-7,53 (м, 4Н), 5,88 (с, 2Н), 5,77 (с, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 2,65 (д, J = 4,99 Гц, 3Н), 1,66 (тд, J = 3,86, 8,23 Гц, 1Н), 1,06 (д, J = 2,99 Гц, 2Н), 0,88 (дд, J = 2,99, 7,48 Гц, 2Н).
121		I-48 і BB-4	PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 536 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,34 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,05 (с, 1Н), 5,74 (с, 2Н), 3,94 (с, 3Н), 2,59 (с, 6Н), 1,67 (м, 1Н), 1,21-1,30 (м, 2Н), 0,88-0,92 (м, 2Н).
122		I-47 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 554,05 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 7,60 (т, J = 7,98 Гц, 1Н), 7,41 (дд, J = 1,25, 10,72 Гц, 1Н), 7,21-7,26 (м, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 5,83 (с, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 2,48 (с, 6Н), 1,62-1,69 (м, 1Н), 1,05 (тд, J = 3,49, 6,98 Гц, 2Н), 0,82-0,89 (м, 2Н).
123		I-49 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 518,35 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 7,64 (д, J = 7,98 Гц, 2Н), 7,50 (д, J = 8,48 Гц, 2Н), 6,46-6,76 (м, 1Н), 6,11 (с, 1Н), 5,79 (с, 2Н), 3,92 (с, 3Н), 2,57 (с, 6Н), 1,62-1,71 (м, 1Н), 1,13-1,18 (м, 2Н), 0,86-0,92 (м, 2Н).
125		I-60 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 524,30 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,65 (д, J = 7,83 Гц, 2Н), 7,42 (д, J = 7,83 Гц, 2Н), 5,77 (с, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 2,62 (с, 3Н), 1,61-1,69 (м, 1Н), 1,03-1,08 (м, 2Н), 0,82 - 0,88 (м, 2Н).

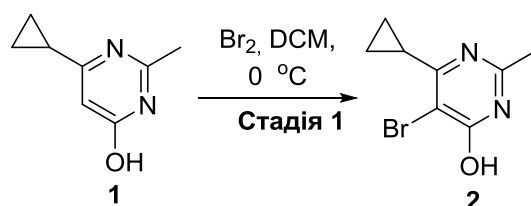
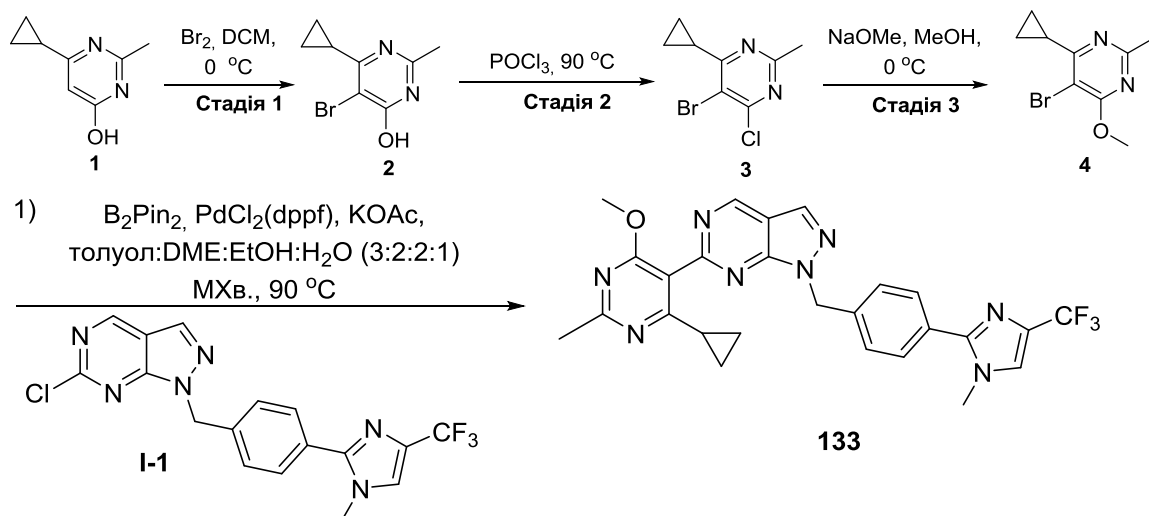
Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
126		I-61 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 510,65 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,75 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,60-1,68 (м, 1H), 1,03-1,08 (м, 2H), 0,82-0,88 (м, 2H).
127		I-62 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 508,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 7,82 Гц, 2H), 5,75 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,61-1,68 (м, 1H), 1,03-1,08 (м, 2H), 0,82-0,88 (м, 2H).
128		I-12 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 551,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,28 (д, J = 7,48 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,85 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,74-3,75 (м, 3H), 3,68-3,73 (м, 2H), 1,59-1,67 (м, 1H), 1,20 (т, J = 7,23 Гц, 3H), 1,03-1,08 (м, 2H), 0,84 (дд, J = 2,99, 7,48 Гц, 2H).
129		I-13 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 569,30 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,29 (д, J = 7,82 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,86 (д, J = 7,34 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,63 (т, J = 4,65 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 4,11 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 4,04 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 1,59-1,67 (м, 1H), 1,06 (д, J = 2,45 Гц, 2H), 0,85 (дд, J = 2,93, 7,83 Гц, 2H).
130		I-14 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 565,05 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,27 (д, J = 7,83 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,85 (д, J = 7,34 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,92-4,00 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 1,59 - 1,66 (м, 1H), 1,29 (д, J = 6,85 Гц, 6H), 1,02-1,07 (м, 2H), 0,81-0,87 (м, 2H).

Пр.	Структура	Вихідний матеріал	Аналітичні дані
131		I-63 і BB-4	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 507,05 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,44 - 7,49 (м, 3H), 7,25 (дт, J = 4,74, 8,10 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,23, 10,72 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 1,62-1,70 (м, 1H), 1,02-1,08 (м, 2H), 0,81-0,89 (м, 2H).
132		I-64 і BB-4	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 505,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,44 (уш. с, 1H), 9,14-9,17 (м, 1H), 8,63 (уш. с, 1H), 8,47 (уш. с, 1H), 8,28 (д, J = 7,48 Гц, 2H), 7,84 (уш. с, 1H), 7,41 (д, J = 6,48 Гц, 2H), 5,75 (уш. с, 2H), 3,80 (уш. с, 3H), 1,52-1,59 (м, 1H), 0,96-1,02 (м, 2H), 0,76-0,83 (м, 2H).

*Стереохімія дискретних енантіомерів довільно призначена після хірального SFC розділення рацемату.

Приклад 133 Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метокси-2-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (133):

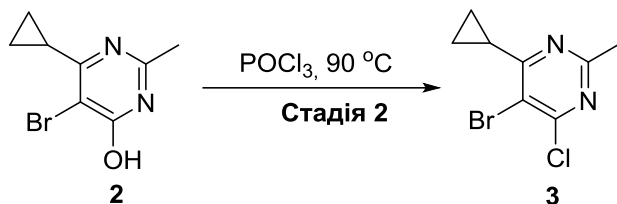
5



10

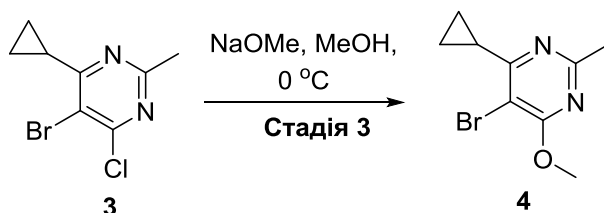
Розчин 6-циклопропіл-2-метилпіримідин-4-олу (2,0 г, 13,33 ммоль) в DCM (50 мл), охолоджений до 0 °С, обробляли по краплях бромом (0,75 мл, 14,66 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 4 годин. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) реакційну суміш гасили насиченим розчином тіосульфату натрію (50 мл). Водний шар екстрагували 10% метанолом в DCM (3 x 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та упарювали при зниженому тиску, отримуючи неочищену сполуку. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі (0-10% метанол у DCM) з отриманням 1,50 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 230,90 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,62 (уш. с, 1H), 2,31 (тд, J = 6,17, 12,59 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 0,96-1,02 (м, 4H).

Стадія 2: Синтез 5-Бром-4-хлор-6-циклопропіл-2-метилпіримідину:



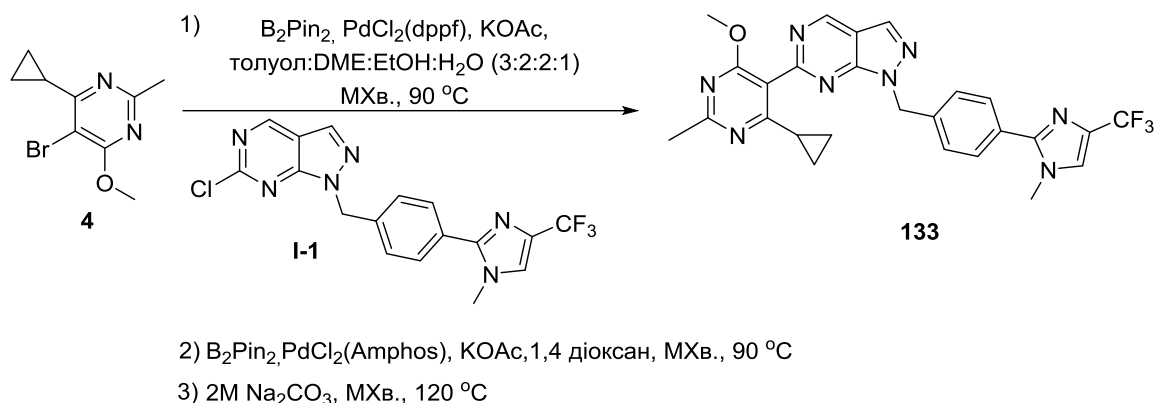
Розчин 5-бром-6-циклопропіл-2-метилпіримідин-4-олу (1,5 г, 6,550 ммоль) в POCl₃ (20 мл) нагрівали при 90 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) реакційну суміш гасили льодом і екстрагували ЕА (3 x 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та упарювали під вакуумом. Неочищену сполуку очищали хроматографією (силікагель; 0-20% ЕА в н-гексані) з отриманням 1,20 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 248,95 (M+H)⁺.

Стадія 3: Синтез 5-Бром-4-циклопропіл-6-метокси-2-метилпіримідину:



До льодяного розчину 5-бром-4-хлор-6-циклопропіл-2-метилпіримідину (1,1 г, 4,453 ммоль) в метанолі (20 мл) додавали 2 М розчин метоксиду натрію (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) реакційну суміш гасили крижаною водою (50 мл) і ЕА (50 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували та упарювали під вакуумом. Неочищену сполуку очищали хроматографією (силікагель; 0-10% ЕА в н-гексані) з отриманням 0,90 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 242,95 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,00 (с, 3H), 2,47-2,51 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,12-1,17 (м, 2H), 1,00-1,05 (м, 2H).

Стадія 4: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метокси-2-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (133):



Стадія 1:

У 30 мл флакон для мікрохвильової печі додавали 5-бром-4-циклопропіл-6-метокси-2-метилпіримідин (0,100 г, 0,411 ммоль), біспінаколатодиборон (0,104 г, 0,411 ммоль), $KOAc$ (0,040 г, 0,41 ммоль) і толуен: DME: EtOH: H₂O (3:2:2:1, 6 мл). Суміш продували аргонем протягом 20 хв, після чого додавали $PdCl_2(dppf)$ (0,030 г, 0,041 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 90 °C протягом 20 хвилин. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) суміш використовували без обробки в стадії 3.

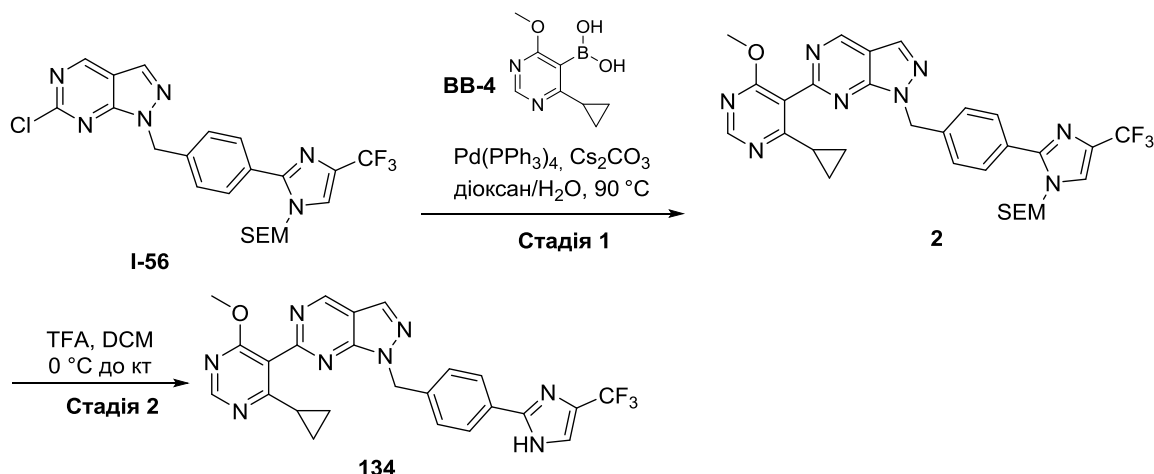
Стадія 2:

В інший 30 мл флакон для мікрохвильової печі був доданий 6-хлор-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,160 г, 0,408 ммоль), біспінаколатодиборон (0,103 г, 0,408 ммоль) і $KOAc$ (0,119 г, 1,224 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл). Отриману суміш продували аргонем протягом 20 хв, після чого додавали $Pd(amphos)Cl_2$ (0,028 г, 0,040 ммоль). Реакційну суміш нагрівали потім в мікрохвильовій печі при 90 °C протягом 20 хв. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) реакційну суміш без обробки використовували в стадії 3.

Стадія 3:

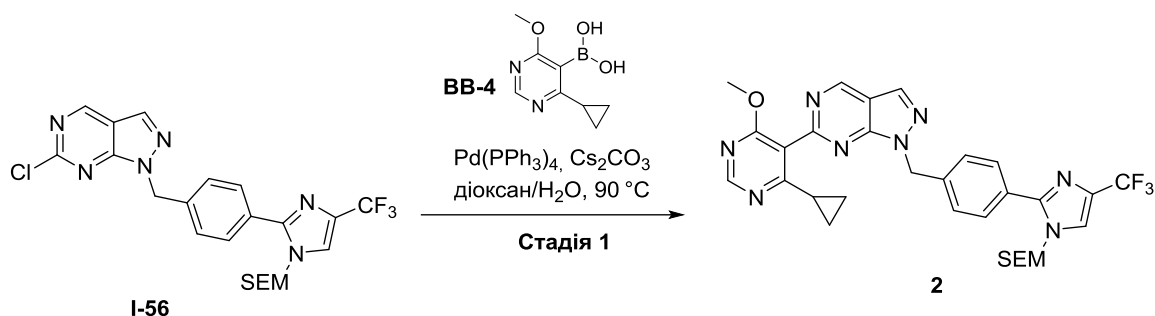
Обидві реакційні суміші з стадії 1 і стадії 2 об'єднували і додавали 2M водний Na_2CO_3 (4 мл) при кімнатній температурі. Отриману реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °C протягом 30 хв. Після завершення реакції (під контролем ТШХ) суміш розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ЕА (3 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі (0-10% метанол в DCM) з отриманням 0,025 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 521,10 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,48 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,76 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,50 (уш. с, 3H, протони OCH_3 злилися в піку залишкового розчинника), 1,59-1,67 (м, 1H), 1,00-1,05 (м, 2H), 0,81 (дд, J = 3,18, 7,58 Гц, 2H).

Приклад 134: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (134):



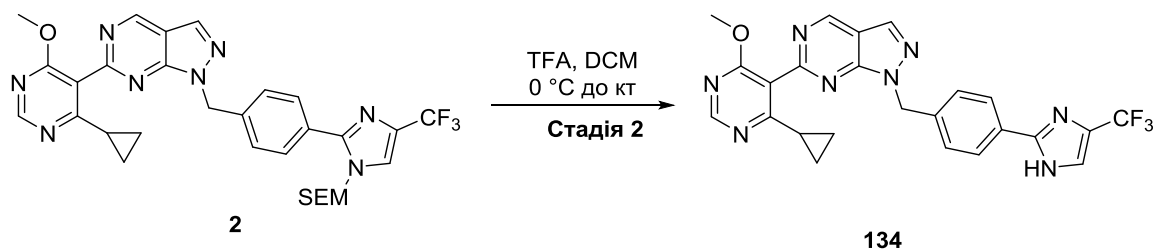
Стадія 1: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (134):

(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину:



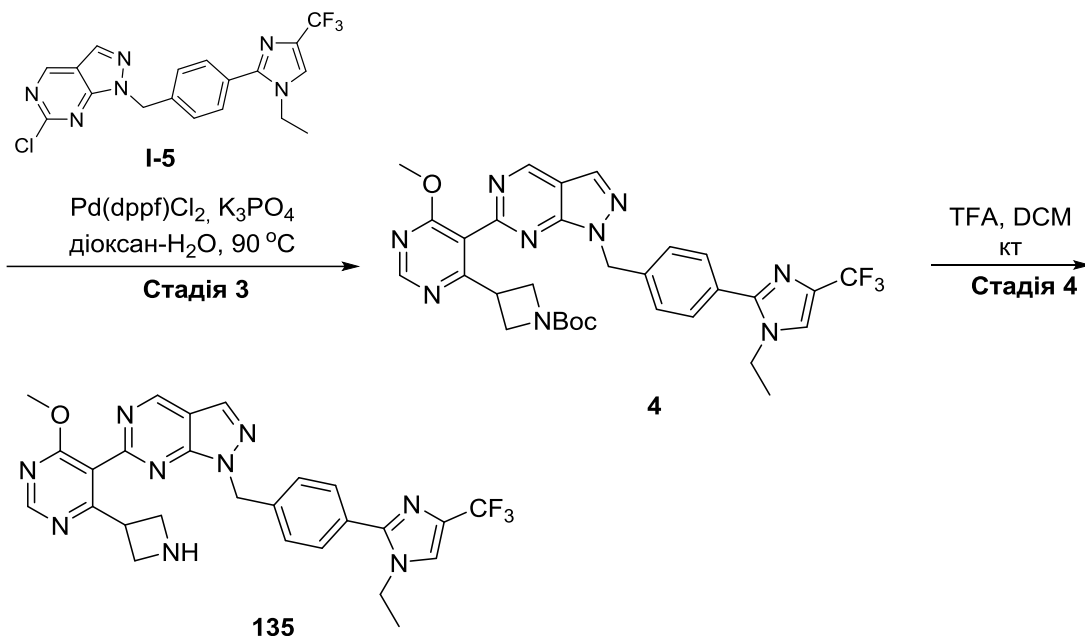
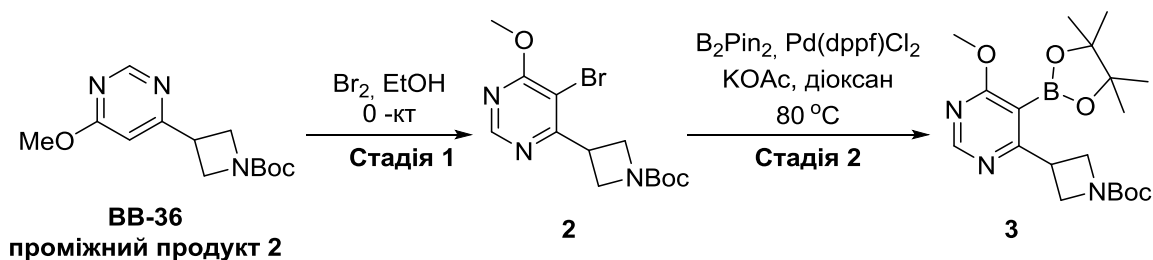
До перемішаного розчину 6-хлор-1-((4-(4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину I-59 (0,50 г, 0,98 ммоль) і (4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)боронової кислоти (BB-4) (0,25 г, 1,27 ммоль) в діоксані:Н₂O (5:1, 12 мл), додавали Cs₂CO₃ (0,801 г, 2,46 ммоль). Реакційну суміш дегазували аргоном протягом 10 хв з подальшим додаванням Pd(PPh₃)₄ (0,113 г, 0,09 ммоль). Реакційну суміш дегазували аргоном протягом 5 хв та нагрівали при 90 °С протягом 12 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ і РХМС. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) і екстрагували ЕА (2 x 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (200 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-30% ЕА в гексані, з отриманням 0,41 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 623,25 (M+H)⁺.

Стадія 2: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-((4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (134):

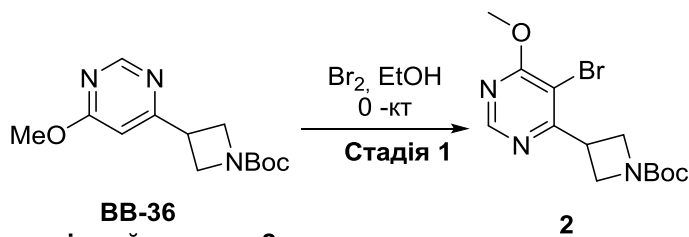


До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-((4-(4-(трифторметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (0,07 г, 0,11 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °С, повільно додавали ТФО (2 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 4 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. До залишку додавали воду, доводили рН до 7, використовуючи розчин NaHCO₃, і екстрагували ЕА. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-40% ЕА в гексані, з отриманням 0,025 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 493,05 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,17 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,88-7,94 (м, 3H), 7,40 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,74 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,66 (с, 1H), 1,06 (с, 2H), 0,86 (д, J = 3,9 Гц, 2H).

Приклад 135: Синтез 6-(4-(азетидин-3-іл)-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-((4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (135):



Стадія 1: Синтез трет-бутил 3-(5-бром-6-метоксипіримідин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату:



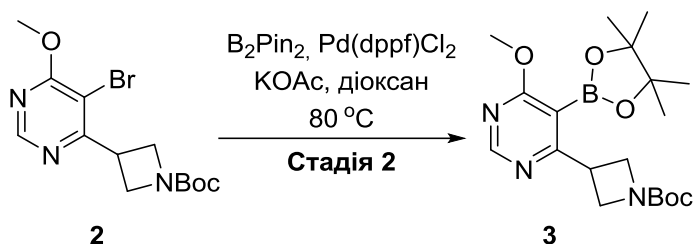
5

До перемішаного розчину трет-бутил 3-(6-метоксипіримідин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату (10,0 г, 37,7 ммоль) в етанолі (200 мл) додавали бром (9,0 г, 57 ммоль) при 0 °С. Потім отриманій суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин.

За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в водному розчині аміаку (30 мл) і екстрагували ЕА (200 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-50% ЕА в н-гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (10,0 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 289,90 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 4,15-4,21 (м, 3H), 4,05-4,10 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

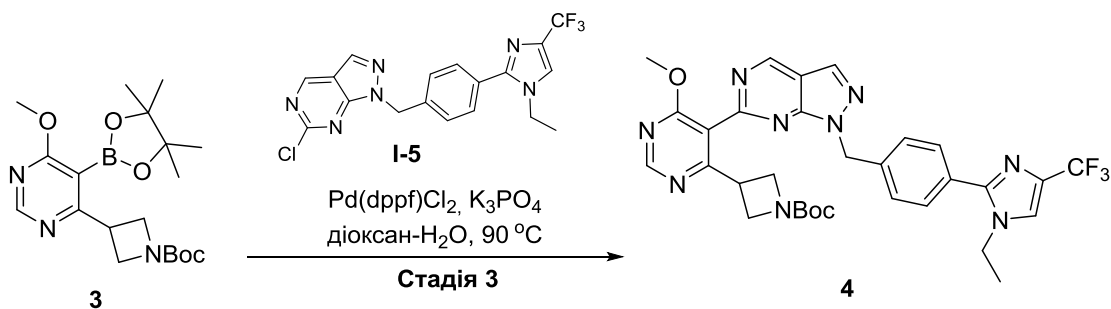
15

Стадія 2: Синтез трет-бутил 3-(6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату:



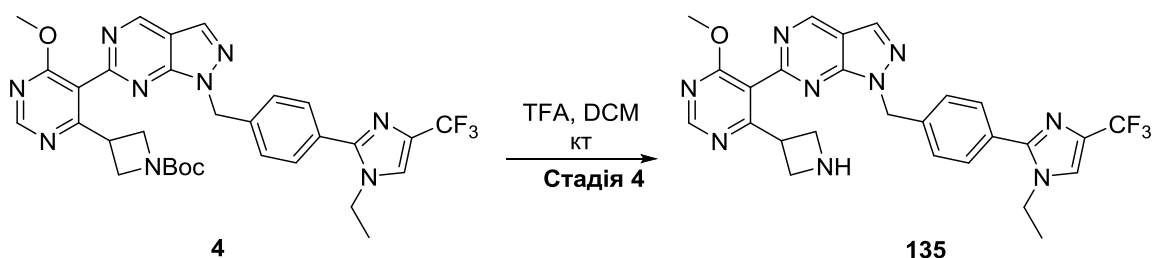
До перемішаного розчину трет-бутил 3-(5-бром-6-метоксипіримідин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату **2** (5,0 г, 14,5 ммоль) і B_2Pin_2 (11,1 г, 43,6 ммоль) в діоксані (50 мл) і KOAc (4,26 г, 43,6 ммоль) і реакційну суміш дегазували газоподібним аргonom протягом 15 хв. До отриманої реакційної суміші додавали $Pd(dppf)Cl_2-DCM$ (2,36 г, 2,90 ммоль), а потім суміш нагрівали в запаяній пробірці при 80 °C протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли ЕА (100 мл) і фільтрували крізь шар целіту. Фільтрат упарювали при зниженому тиску і неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-30% ЕА в н-гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,9 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 392,10 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,93 (с, 1H), 4,05-4,15 (м, 3H), 3,90-3,94 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,38 (с, 9H), 1,16 (с, 12H).

Стадія 3: Синтез трет-бутил 3-(5-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)-6-метоксипіримідин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату:



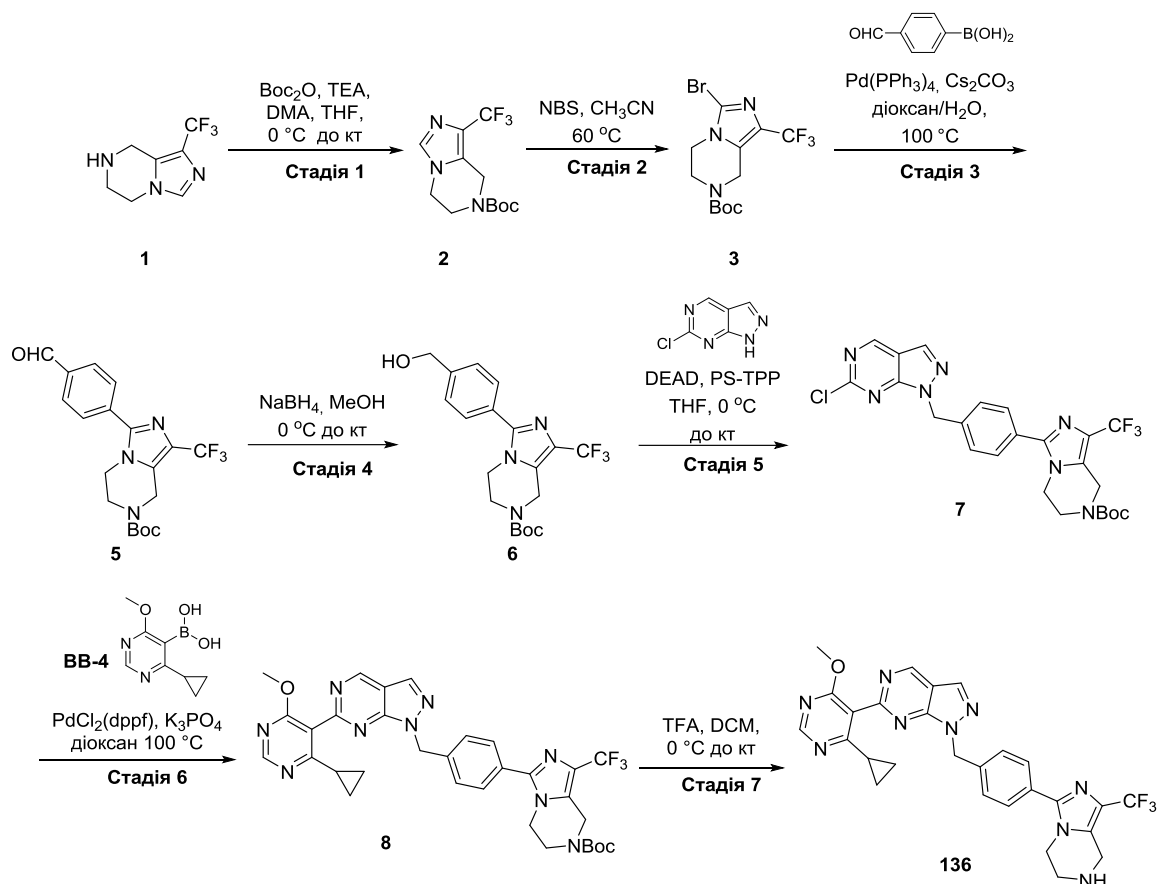
До перемішаного розчину трет-бутил 3-(6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату **3** (1,0 г, 2,6 ммоль) в діоксані (20 мл) і воді (10 мл) додавали I-5 (1,03 г, 2,6 ммоль) і фосфат калію (0,811 г, 3,83 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману реакційну суміш дегазували газоподібним аргonom протягом 30 хв, а потім обробляли X-Phos-Pd-G2 (0,200 г, 0,255 ммоль) і X-Phos (0,243 г, 0,511 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 90 °C протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (20 мл) і екстрагували ЕА (100 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-100% ЕА в н-гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,714 г). РХ-МС (умова 03) (ІЕР+): m/z 636,12 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,49 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,77 (с, 2H), 4,04 (к, J = 7,34 Гц, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,74-3,87 (м, 3H), 3,61-3,71 (м, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,24-1,29 (м, 2H).

Стадія 5: Синтез 6-(4-(азетидин-3-іл)-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (**135**):

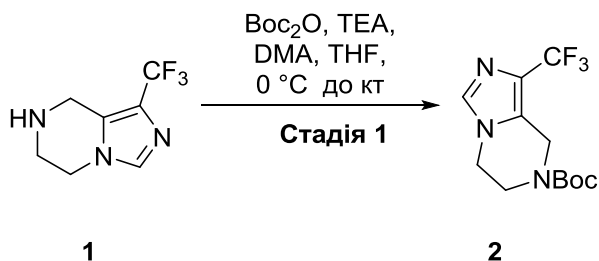


До перемішаного розчину трет-бутил 3-(5-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)-6-метоксипіримідин-4-іл)азетидин-1-карбоксилату 4 (0,250 г, 0,393 ммоль) в DCM (20 мл) додавали ТФО (0,224 г, 1,97 ммоль) при 0 °С. Отриманий розчин додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM (10 мл) і доводили рН до 9, використовуючи водний розчин аміаку (10 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-10% метанолу в DCM, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,050 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 536,15 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (уш. с, 1H), 8,94 (уш. с, 1H), 8,49 (уш. с, 1H), 7,88 (уш. с, 1H), 7,54 (д, J = 7,82 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 7,34 Гц, 2H), 5,71 (уш. с, 2H), 4,16-4,24 (м, 2H), 3,92-4,02 (м, 6H), 3,86 (уш. с, 3H), 1,23 (д, J = 6,85 Гц, 3H).

Приклад 136: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піразин-3-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (136):



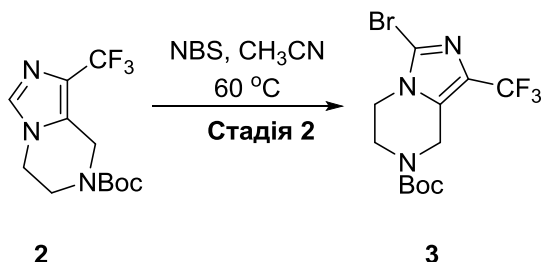
Стадія 1: Синтез трет-Бутил 1-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,5-a]піразин-7(8H)-карбоксилату:



До перемішаного розчину 1-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-a]піразину (2,00

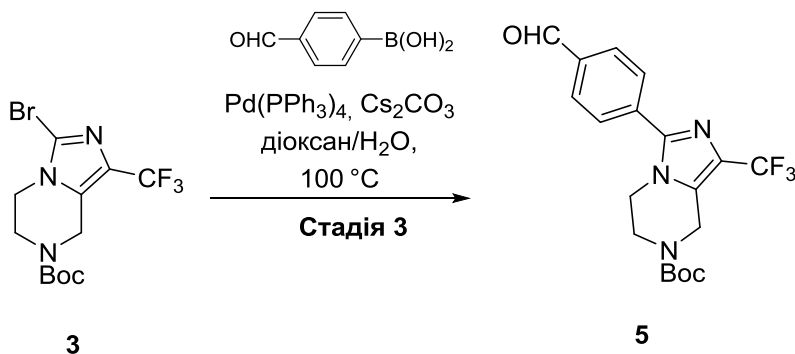
г, 10,40 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С додавали триетиламін (2,10 г, 20,80 ммоль), потім DMAP (0,12 г, 1,00 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. До реакційної суміші, що утворилася, додавали Boc_2O (3,42 г, 15,70 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою і екстрагували ЕА (3× 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані, з подальшим промиванням н-пентаном з отриманням 3,00 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 292,05 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,09 (т, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J = 5,4$ Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

Стадія 2: Синтез трет-Бутил 3-бром-1-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,5-а]піразин-7(8H)-карбоксилату:



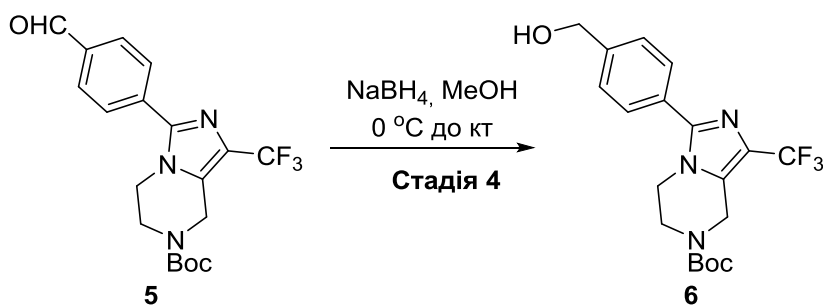
До перемішаного розчину трет-бутил 1-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,5-а]піразин-7(8H)-карбоксилату (3,00 г, 10,00 ммоль) в MeCN (30 мл) додавали NBS (2,10 г, 12,00 ммоль) при кімнатній температурі, і реакційну суміш нагрівали до 60 °С протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою і екстрагували ЕА (2× 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 3,00 г сирової зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували без очищення в подальших реакціях. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,65 (с, 2H), 3,91-3,96 (м, 2H), 3,77 (т, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,56 (с, 1H), 1,43 (с, 9H).

Стадія 3: Синтез трет-Бутил 3-(4-формілфеніл)-1-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,5-а]піразин-7(8H)-карбоксилату:



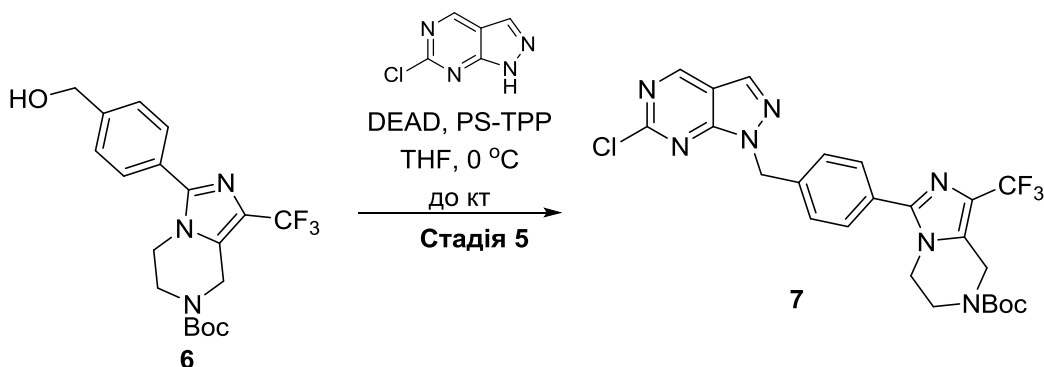
Суміш трет-бутил 3-бром-1-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,5-а]піразин-7(8H)-карбоксилату (3,00 г, 8,10 ммоль), (4-формілфеніл)боронової кислоти (1,45 г, 9,70 ммоль) і водн. 2М Cs_2CO_3 (5,28 г, 16,20 ммоль) в діоксані (30 мл) дегазували аргonom протягом 15 хв. До отриманої реакційної суміші додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,92 г, 0,81 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розводили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2× 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані, з отриманням 1,40 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 396,00 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,09 (с, 1H), 7,95 8,06 (м, 4H), 4,78 (с, 2H), 4,26 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

Стадія 4: Синтез трет-Бутил 3-(4-(гідроксиметил)феніл)-1-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,5-а]піразин-7(8H)-карбоксилату:



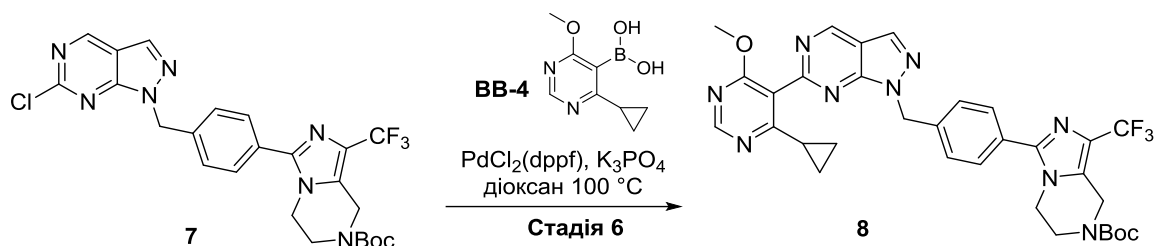
До перемішаного розчину трет-бутил 3-(4-формілфеніл)-1-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,5-а]піразин-7(8Н)-карбоксилату (1,40 г, 3,50 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °С додавали NaBH₄ (0,20 г, 5,30 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок гасили водою (20 мл) і екстрагували DCM (2 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням 1,20 г зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували в подальших реакціях без додаткового очищення. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 397,95 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,31 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,57 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 4,17 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,71 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H).

Стадія 5: Синтез трет-Бутил 3-(4-((6-хлор-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,5-а]піразин-7(8Н)-карбоксилату:



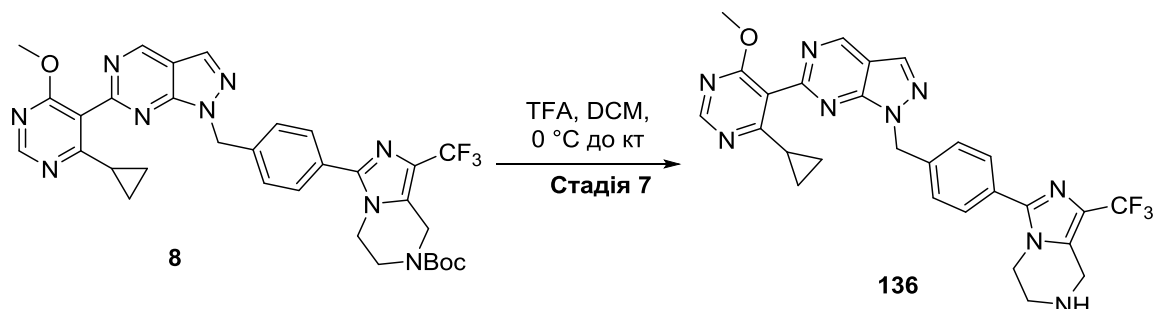
До перемішаного розчину трет-бутил 3-(4-(гідроксиметил)феніл)-1-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,5-а]піразин-7(8Н)-карбоксилату (1,20 г, 3,02 ммоль) і 6-хлор-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину (0,41 г, 2,72 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С, додавали зв'язаний полімером трифенілфосфін (2,37 г, 9,06 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 25 хвилин. До отриманої реакційної суміші додавали діетилазодикарбоксилат (DEAD) (1,05 г, 6,04 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш фільтрували крізь целіт, і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-40% ЕА в гексані, з отриманням 0,50 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 534,10 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,72 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадія 6: Синтез трет-Бутил 3-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,5-а]піразин-7(8Н)-карбоксилату:



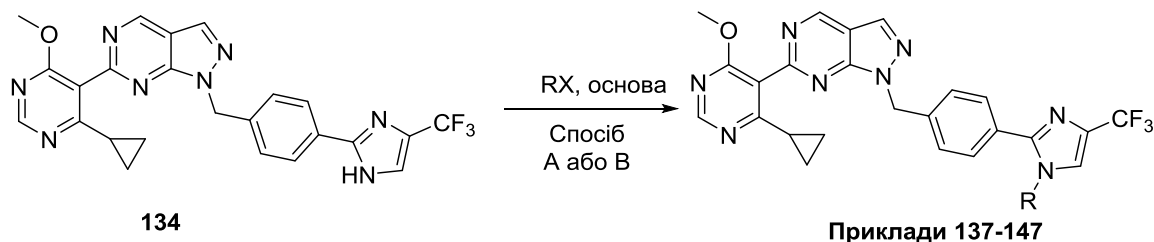
Суміш трет-бутил 3-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-(трифторметил)-5,6-дигідрімідазо[1,5-а]піразин-7(8H)-карбоксилату (0,30 г, 0,50 ммоль), (4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)боронової кислоти (0,11 г, 0,60 ммоль) і 2М водн. розчин (0,318 г, (1,50 ммоль) K₃PO₄ в 5 мл діоксану дегазували аргонем протягом 5 хв. До отриманої реакційної суміші додавали PdCl₂(dppf) (0,04 г, 0,05 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували ЕА (2× 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-60% ЕА в гексані, з отриманням 0,20 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 648,3 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,75-5,79 (м, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,65 (с, 1H), 1,06 (с, 2H), 0,87 (д, J = 4,4 Гц, 2H).

Стадія 7: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідрімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (136):



До перемішаного розчину трет-бутил 3-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-(трифторметил)-5,6-дигідрімідазо[1,5-а]піразин-7(8H)-карбоксилату (0,20 г, 0,40 ммоль) в DCM (5 мл) при 0 °C, повільно додавали ТФО (0,097 г, 0,80 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Отриманий таким чином залишок розчиняли у воді, підлучували 2 н. розчином NaHCO₃ і екстрагували ЕА (2 × 10 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ з отриманням 0,052 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 548,10 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,76 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,94-2,99 (м, 2H), 1,61-1,69 (м, 1H), 1,06 (с, 2H), 0,85 (дд, J = 3,0, 7,5 Гц, 2H).

Загальні процедури синтезу N-алкілімідазолів шляхом функціоналізації Прикладу 134:



Приклад 134 можна алкілувати за способом А або способом В, описаним нижче, з

отриманням N-функціоналізованих імідазолів.

Загальна процедура:

Спосіб А: До охолодженого льодом розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину (134) (1 екв.) в ДМФА (5 мл) додавали порціями NaH (60% дисперсія в мінеральному маслі) (1,2 екв.) і реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 10 хв. До отриманої реакційної суміші додавали алкілгалогеніду (1,20 екв.) і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 16 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ і РХМС. Після завершення реакційну суміш розводили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2 x 200 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищені сполуки очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначених у заголовку сполук.

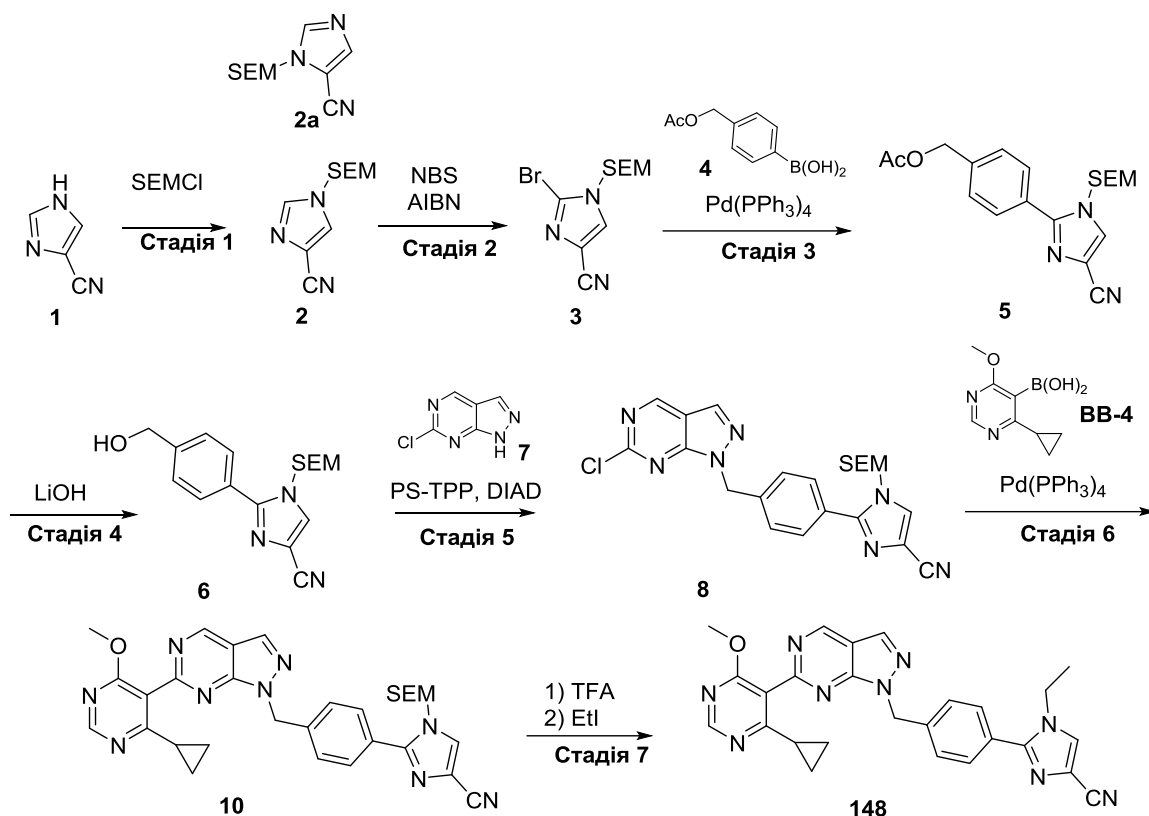
Спосіб В:

До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину (134) (1 екв.) в ДМФА (5 мл) послідовно додавали Cs₂CO₃ (1 екв.) і алкілгалогеніду 1 (1 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 12 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ і РХМС. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2x 100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали холодною водою (3 x 50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Отримані таким чином неочищені сполуки очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначених у заголовку сполук.

Пр.	Структура	Спосіб	Аналітичні дані
137		A	РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 539,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,78 (с, 2H), 4,77 (т, J = 4,6 Гц, 1H), 4,65 (т, J = 4,6 Гц, 1H), 4,39 (т, J = 4,6 Гц, 1H), 4,32 (т, J = 4,4 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,62-1,69 (м, 1H), 1,06 (с, 2H), 0,86 (дд, J = 3,2, 7,6 Гц, 2H).
138		B	РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 557,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,19-6,48 (м, 1H), 5,79 (с, 2H), 4,50-4,62 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,65 (дт, J = 4,16, 7,95 Гц, 1H), 1,03 - 1,10 (м, 2H), 0,81-0,89 (м, 2H).
139		B	РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 526 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,51-7,58 (м, 4H), 5,81 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,66 (м, 1H), 1,10-1,18 (м, 2H), 0,85-0,92 (м, 2H).
140		B	РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 542 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,48-7,53 (м, 4H), 5,81 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,68 (м, 1H), 1,12-1,30 (м, 2H), 0,85-0,92 (м, 2H).

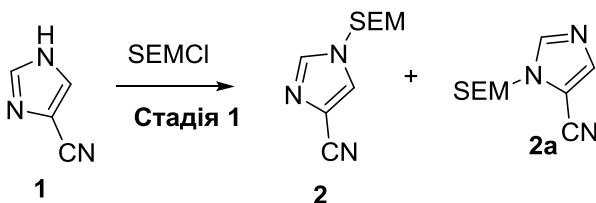
Пр.	Структура	Спосіб	Аналітичні дані
141		A	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 553,20 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,55-7,60 (м, 2Н), 7,49 (д, J = 8,31 Гц, 2Н), 6,35 (к, J = 6,85 Гц, 1Н), 4,77 (т, J = 4,40 Гц, 1Н), 4,65 (т, J = 4,40 Гц, 1Н), 4,38 (т, J = 4,16 Гц, 1Н), 4,31 (т, J = 4,40 Гц, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 1,99 (д, J = 7,34 Гц, 3Н), 1,57-1,66 (м, 1Н), 1,00-1,06 (м, 2Н), 0,83 (д, J = 6,36 Гц, 2Н).
142		B	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 553,35 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,59 (д, J = 7,82 Гц, 2Н), 7,42 (д, J = 8,31 Гц, 2Н), 5,79 (с, 2Н), 4,28-4,37 (м, 1Н), 4,22-4,26 (м, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 1,62-1,70 (м, 1Н), 1,25 (д, J = 5,87 Гц, 2Н), 1,19 (д, J = 6,36 Гц, 2Н), 1,02-1,09 (м, 2Н), 0,82-0,89 (м, 2Н).
143		A	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 535,00 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 7,51 (д, J = 7,8 Гц, 2Н), 7,40 (д, J = 7,8 Гц, 2Н), 5,77 (с, 2Н), 4,45-4,34 (м, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 1,60-1,67 (м, 1Н), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 6Н), 1,04 (с, 2Н), 0,83 (дд, J = 3,2, 7,6 Гц, 2Н).
144		B	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 547,00 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 7,52 (д, J = 7,8 Гц, 2Н), 7,41 (д, J = 7,8 Гц, 2Н), 5,79 (с, 2Н), 4,65-4,76 (м, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 2,29-2,42 (м, 4Н), 1,61-1,78 (м, 3Н), 1,06 (с, 2Н), 0,85 (дд, J = 2,9, 7,3 Гц, 2Н).
145		B	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 548,95 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,47-7,50 (м, 2Н), 7,39-7,44 (м, 2Н), 5,79 (с, 2Н), 5,43-5,51 (м, 1Н), 4,81-4,86 (м, 2Н), 4,75-4,80 (м, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 1,62-1,70 (м, 1Н), 1,07 (д, J = 3,0 Гц, 2Н), 0,86 (дд, J = 3,0, 7,9 Гц, 2Н).
146		B	PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 563,15 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,45 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,76-7,82 (м, 1Н), 7,50 (д, J = 7,83 Гц, 2Н), 7,39 (д, J = 7,82 Гц, 2Н), 5,74 (уш. с, 2Н), 4,80-4,85 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 3,65-3,76 (м, 3Н), 2,32-2,44 (м, 2Н), 1,98-2,07 (м, 1Н), 1,55-1,63 (м, 1Н), 0,99-1,04 (м, 2Н), 0,83 (д, J = 4,40 Гц, 2Н).
147		B	PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 578,10 (М+Н) ⁺ ; ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,48-7,52 (м, 2Н), 7,41 (д, J = 7,8 Гц, 2Н), 5,76 (с, 2Н), 5,04 (с, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 2,82 (с, 3Н), 1,62-1,70 (м, 1Н), 1,06 (с, 2Н), 0,86 (дд, J = 3,2, 7,6 Гц, 2Н).

Приклад 148: Синтез 2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-карбонітрилу (148):



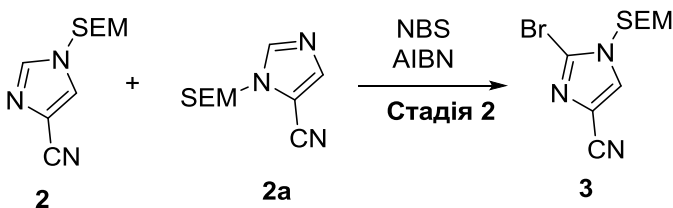
Стадія 1: Синтез 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу і 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-5-карбонітрилу:

5



До суспензії 1H-імідазол-4-карбонітрилу (1 г, 10,76 ммоль) і карбонату калію (2,96 г, 21,5 ммоль) в ацетоні (20 мл) при 10 °С по краплях додавали SEMCl (1,98 г, 11,8 ммоль) 30 хв, при цьому внутрішня температура підтримувалася нижче 15 °С. Потім реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Потім реакцію гасили холодною водою (50 мл) і екстрагували ЕА (50 мл × 3). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Концентрований залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: ЕА:н-Гекс = 1:4) з отриманням 1,3 г суміші зазначеної в заголовку сполуки та її регіоізомера 2а. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 224 (M+H)⁺.

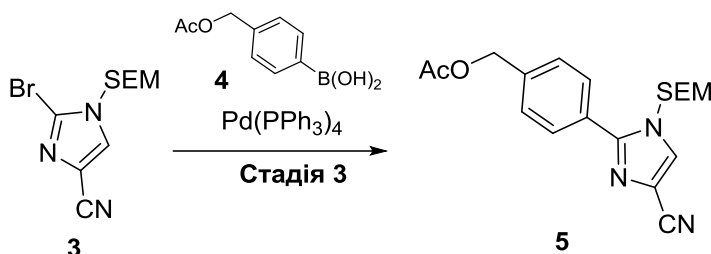
Стадія 2: Синтез 2-бром-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу:



Розчин 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу 2 і 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-5-карбонітрилу 2а (1,30 г, 5,83 ммоль) в CCl₄ (30 мл) при 60 °С додавали порціями NBS (1,14 г, 6,41 ммоль) протягом 5 хвилин. Спостерігалася

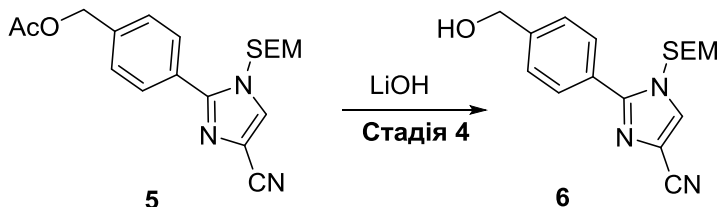
екзотермічна реакція, і внутрішня температура підвищилася до 75 °С. Після додавання реакційну суміш перемішували при 60° С протягом ночі. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури і отриману суспензію фільтрували. Осад на фільтрі промивали CCl_4 (20 мл). Об'єднаний фільтрат промивали насиченим розчином NaHCO_3 (60 мл). Після розділення органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{EA/n-Hex} = 1/10$) з отриманням 800 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 324 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,63 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,55 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 0,93 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 0,05 (с, 9H).

Стадія 3: Синтез 4-(4-ціано-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)бензоату:



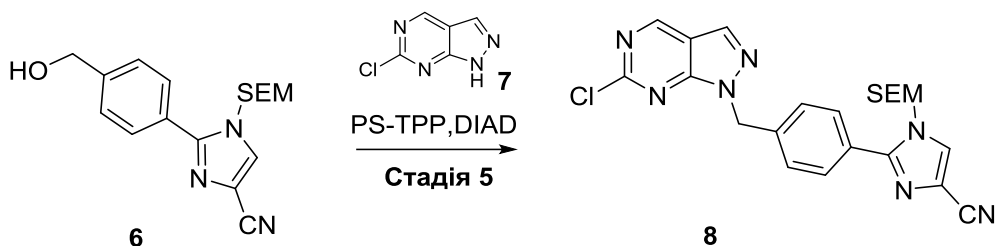
До розчину 2-бром-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу 3 (800 мг, 2,48 ммоль) в 1,4-діоксані/ H_2O (20 мл, 20:1) додавали 4-(ацетоксиметил)фенілборонову кислоту (568 мг, 2,93 ммоль), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2,12 г, 7,98 ммоль) і $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (307 мг, 0,27 ммоль) однією порцією. Потім реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили водою (50 мл). Отриману суміш екстрагували EA (50 мл $\times$ 3). Органічний шар сушили над сульфатом натрію (100 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{EA/n-Hex} = 1/3$) з отриманням 650 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 372 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,28 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 3,58 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 0,94 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 0,05 (с, 9H).

Стадія 4: Синтез 2-(4-(гідроксиметил)феніл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу:



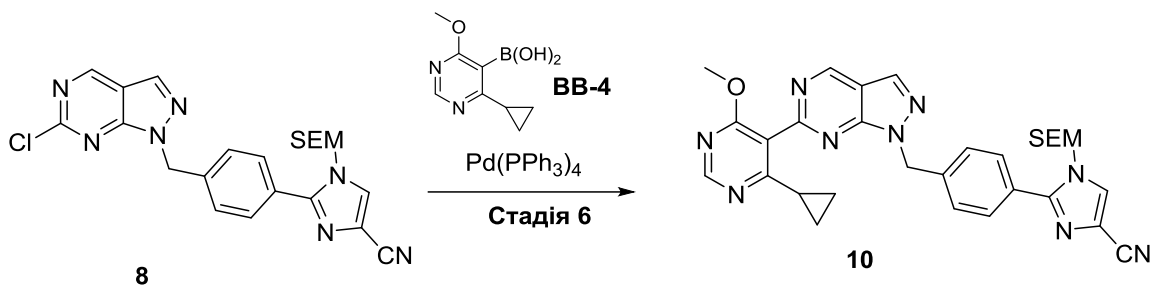
До розчину 4-(4-ціано-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)бензилацетату 5 (650 мг, 1,75 ммоль) в ТГФ/воді, 1:1 (10 мл) додавали $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (150 мг, 3,50 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, рН реакції доводили до 8 розведеним розчином HCl і екстрагували EA (50 мл $\times$ 2). Об'єднаний органічний шар сушили сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали з отриманням 690 мг неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 330 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,49 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,78 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 3,57 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 1,80 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 0,94 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 0,05 (с, 9H).

Стадія 5: Синтез 2-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрил:



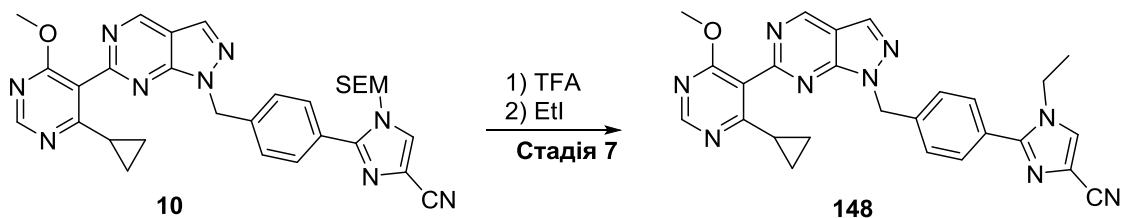
Сполуку синтезували відповідно до процедури отримання загальної проміжної сполуки І-47. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 466 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,06 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,76 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,70 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 3,57 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 0,93 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 0,05 (с, 9H).

Стадія 6: Синтез 2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу:



Сполуку синтезували відповідно до загальної експериментальної процедури 1. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 580 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,35 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,66-7,78 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,42-7,58 (м, 2H), 5,77 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,58 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,20-1,31 (м, 2H), 0,83-0,99 (м, 4H), 0,05 (с, 9H).

Стадія 7: Синтез 2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-карбонітрилу (148):

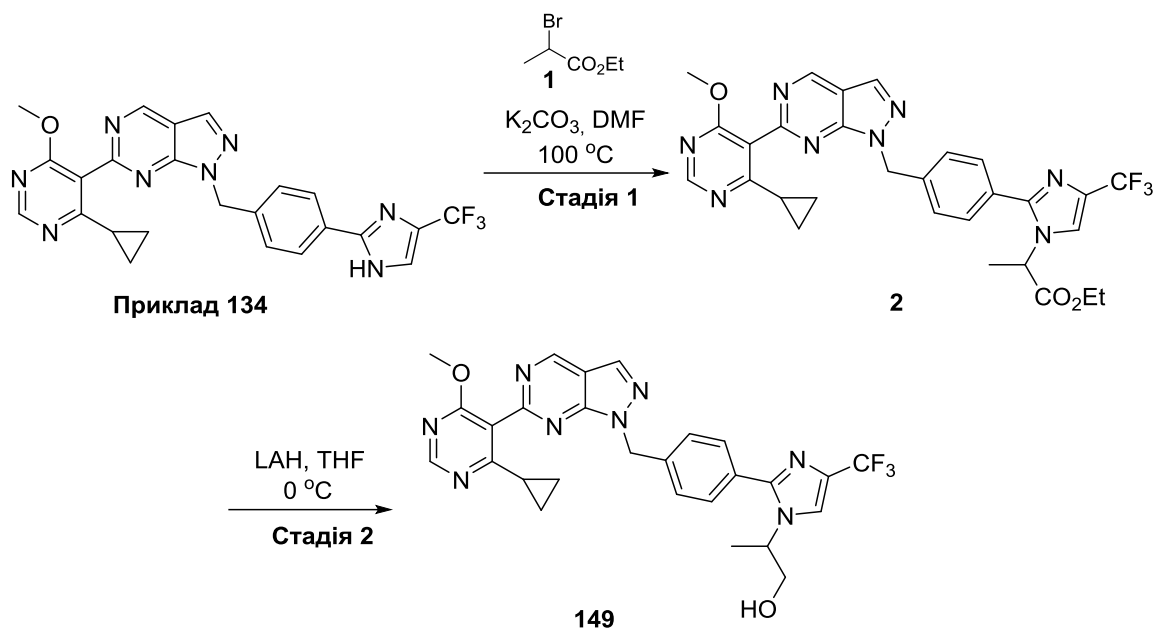


Розчин 2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу 10 (400 мг, 0,69 ммоль) в ТФО (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після завершення реакції на підставі аналізу ТШХ реакційну суміш упарювали досуха в вакуумі. Залишок розчиняли в ЕА (50 мл) і нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію. Після розділення водну фазу екстрагували ЕА (50 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили, фільтрували і упарювали, отримуючи 400 мг неочищеного проміжного продукту зі знятим захистом.

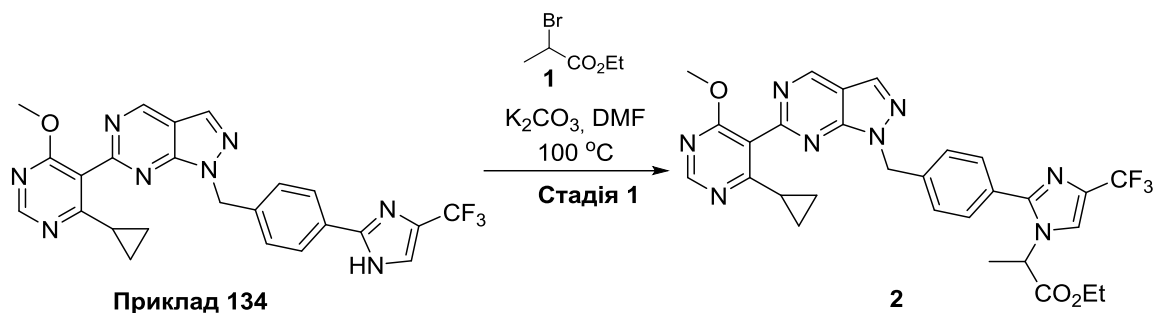
До розчину проміжної сполуки зі знятим захистом (180 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (10 мл) додавали карбонат цезію (156 мг, 0,48 ммоль) і EtI (75 мг, 0,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 5 годин. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили водою (30 мл) і екстрагували ЕА (50 мл × 3). Органічний шар промивали водою (20 мл), сушили сульфатом натрію (50 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (спосіб А), отримуючи 53 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 478 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,51-7,62 (м, 4H), 5,81 (с, 2H), 4,09 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,34 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,10-1,20 (м, 2H), 0,83-0,94 (м, 2H).

Приклад 149: Синтез 6-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-(1-(1-метилазетидин-3-іл)-4-(трифторметил)-

1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (149):

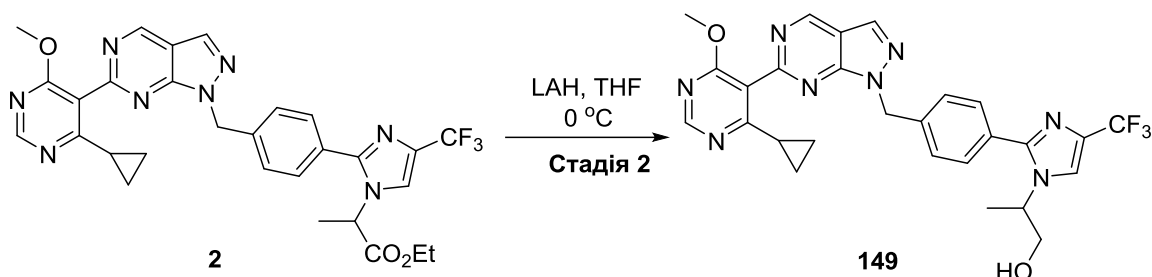


5 Стадія 1: Синтез етил 2-(2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл)пропаноату:



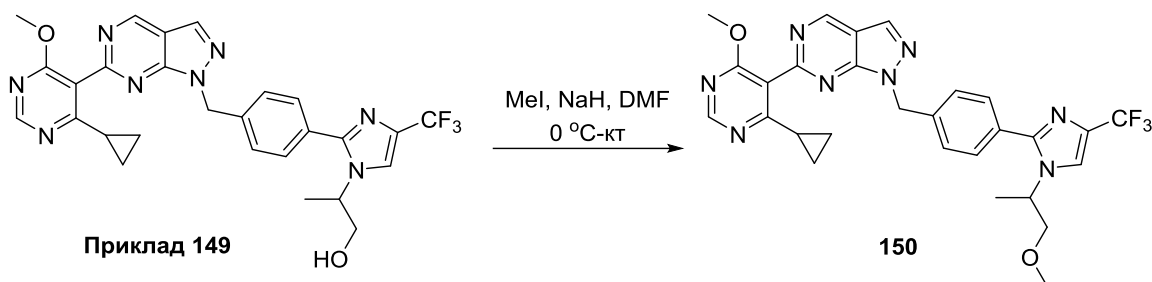
10 До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(4-
 (трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (134) (0,320 г, 0,650
 ммоль) в ДМФА (10 мл), додавали K_2CO_3 (0,224 г, 1,63 ммоль) і етил 2-бромпропаноат 1 (0,141
 г, 0,780 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при $100\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 16
 15 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш
 охолоджували до кімнатної температури, гасили водою (10 мл) і екстрагували ЕА (3× 5 мл).
 Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при
 зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи
 0-10% MeOH в DCM, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,240 г). РХ-МС (Спосіб С)
 20 (ІЕР+): m/z 593,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H),
 8,15 (уш. с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,47-7,51 (м, 2H), 7,41-7,45 (м, 2H), 5,78 (с, 2H), 5,06-5,13 (м, 2H),
 4,01-4,08 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,68 (д, $J = 6,98\text{ Гц}$, 3H), 1,02-1,08 (м, 4H), 0,82-0,88 (м, 2H).

Стадія 2: Синтез 2-(2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл)пропан-1-олу (149):



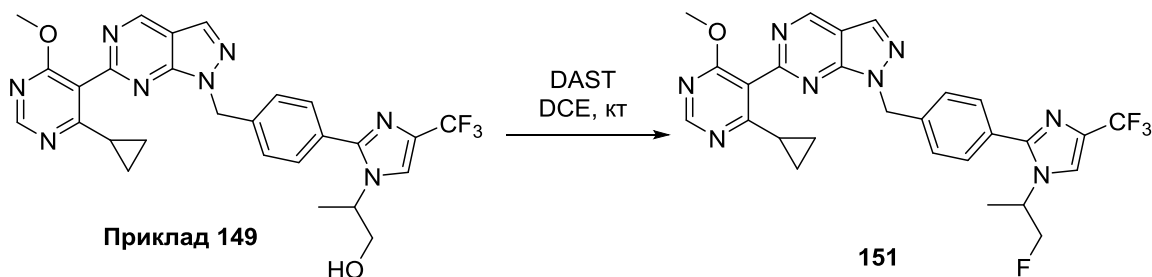
До охолодженого льодом розчину етил 2-(2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл)пропаноату **2** (0,175 г, 0,296 ммоль) в ТГФ (3 мл), додавали LAH (0,022 г, 0,59 ммоль). Отриману суміш потім перемішували протягом 5 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили ЕА (10 мл), фільтрували крізь шар целіту і промивали ЕА (5 мл). Фільтрат упарювали при зниженому тиску, отримуючи неочищену сполуку, яку очищали препаративною ВЕРХ (спосіб С), отримуючи зазначену в заголовку сполуку (0,042 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 551,14 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,44 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,45-8,50 (м, 1H), 8,00 (уш. с, 1H), 7,53 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 7,48 Гц, 2H), 5,73 (уш. с, 2H), 4,28 (д, J = 4,99 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,51-3,62 (м, 3H), 1,54-1,63 (м, 1H), 1,25 (д, J = 6,48 Гц, 3H), 0,98-1,06 (м, 2H), 0,81-0,86 (м, 2H).

Приклад 150: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-(1-метоксипропан-2-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (**150**):



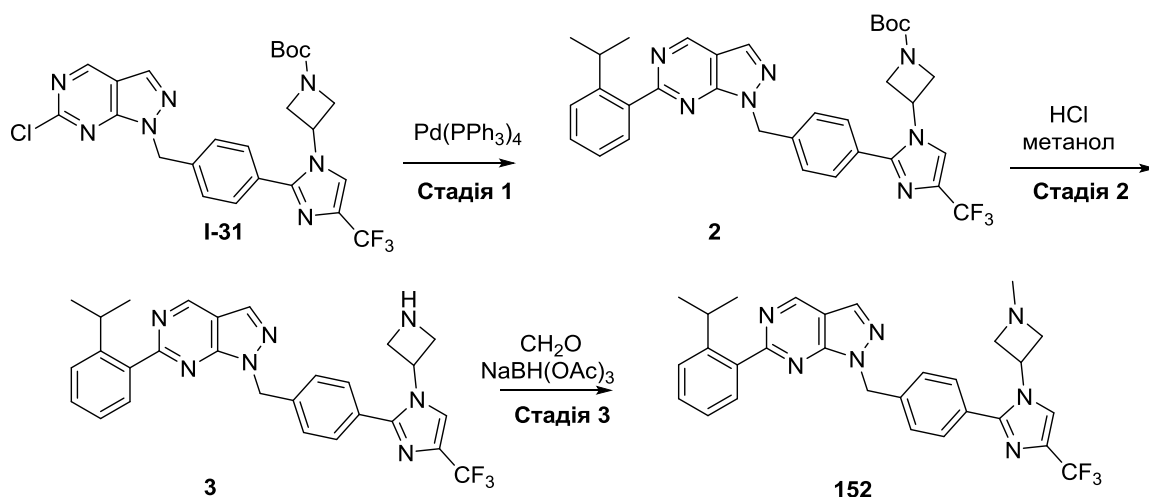
До перемішаного розчину 2-(2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл)пропан-1-олу (**149**) (0,050 г, 0,090 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) при 0 °C додавали NaH (0,005 г, 0,14 ммоль) і суміш перемішували 30 хв. До отриманої реакційної суміші додавали MeI (0,011 мл, 0,19 ммоль) і реакційну суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили крижаною водою (5 мл) і екстрагували ЕА (4× 5 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (спосіб Е) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,025 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 565 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,55 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,78 (с, 2H), 4,45 (д, J = 3,49 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,57-3,64 (м, 1H), 3,50 (дд, J = 4,24, 10,22 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 1,66 (дт, J = 3,99, 7,73 Гц, 1H), 1,33 (д, J = 6,98 Гц, 3H), 1,03-1,08 (м, 2H), 0,86 (дд, J = 2,99, 7,48 Гц, 2H).

Приклад 151: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-(1-фторпропан-2-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (**151**):

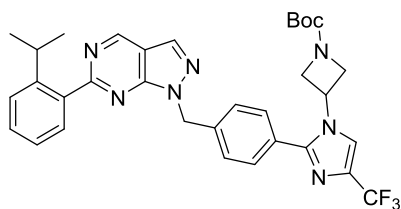


До перемішаного розчину 2-(2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл) пропан-1-олу (149) (0,120 г, 0,2181 ммоль) в DCE (10 мл) додавали DAST (0,140 г, 0,872 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 4 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розводили водою (10 мл) і екстрагували DCM (20 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-10% метанолу в DCM, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,090 г).
 PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 553,20 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,44 (д, *J* = 8,31 Гц, 2H), 5,79 (с, 2H), 4,54-4,72 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,38 (д, *J* = 6,36 Гц, 3H), 1,03-1,09 (м, 2H), 0,83-0,89 (м, 2H).

Приклад 152: Синтез 6-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-(1-(1-метилазетидин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину (152):

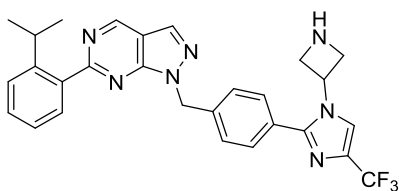


Стадія 1: Синтез трет-бутил 3-(2-(4-((6-(2-ізопропілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату:



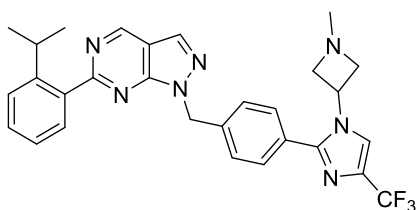
В атмосфері азоту суміш трет-бутил 3-(2-(4-((6-хлор-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (I-31) (0,26 г, 0,49 ммоль), K_3PO_4 (0,39 г, 1,47 ммоль), (2-ізопропілфеніл)боронової кислоти і $Pd(PPh_3)_4$ (57 мг, 10 мол.%) в діоксані (9 мл) і воді (0,9 мл) перемішували при 90 °С протягом 3 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (10 мл) і екстрагували ЕА (100 мл × 3) Об'єднаний органічний шар сушили безводним Na_2SO_4 (20 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (ЕА:н-Гекс = від 1:10 до 1:4) з отриманням 280 мг зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64-7,71 (м, 3H), 7,52-7,56 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 3H), 5,76 (с, 2H), 5,01 (м, 1H), 4,35-4,40 (м, 2H), 4,05-4,13 (м, 2H), 3,56 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,26 (д, *J* = 7,2 Гц, 6H).

Стадія 2: Синтез 1-(4-(1-(Азетидин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-6-(2-ізопропілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідину:



До розчину трет-бутил 3-(2-(4-((6-(2-ізопропілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (0,25 г, 0,41 ммоль) в DCM (15 мл) додавали ТФО (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім упарювали в вакуумі. Неочищений продукт безпосередньо використовували в подальшій стадії. РХ-МС (ІЕР): m/z 518 (M+H)⁺.

Стадія 3: Синтез 6-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-(1-(1-метилазетидин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину (152):

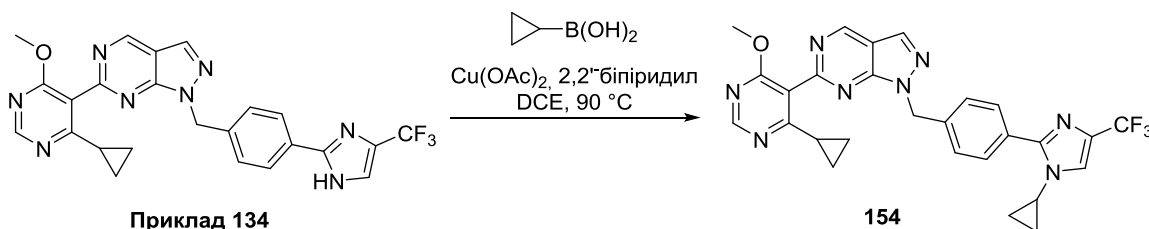


До розчину 3-(2-(4-((6-(2-ізопропілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл)азетидин-1-іум-2,2,2-трифторацетату (сіль ТФО) (0,20 г, 0,41 ммоль) в DCM (10 мл) при кімнатній температурі, додавали 37% водний розчин формальдегіду (2,04 мл) і NaBH (OAc)₃ (0,17 г, 0,82 ммоль) однією порцією. Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 30 хвилин додавали додатково 70 мг NaBH (OAc)₃. Ще через 1 годину реакцію гасили водою (20 мл) і екстрагували DCM (50 мл × 3). Об'єднаний органічний шар сушили безводним Na₂SO₄ (20 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (DCM: MeOH = від 100:1 до 20:1) з отриманням 38 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР): m/z 532 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,41-7,71 (м, 6H), 7,33 (м, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,78-4,82 (м, 1H), 3,60-3,65 (м, 2H), 3,55 (м, 1H), 3,31-3,36 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,26 -1,28 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Наступний приклад був приготований з ВВ-4 відповідно до Прикладу 152:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
153		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР ⁺): m/z 561 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,41 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,50-7,58 (м, 4H), 5,82 (с, 2H), 5,38 (м, 1H), 4,40-4,52 (м, 4H), 3,92 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 1,78 (м, 1H), 1,12-1,20 (м, 2H), 0,88-0,95 (м, 2H).

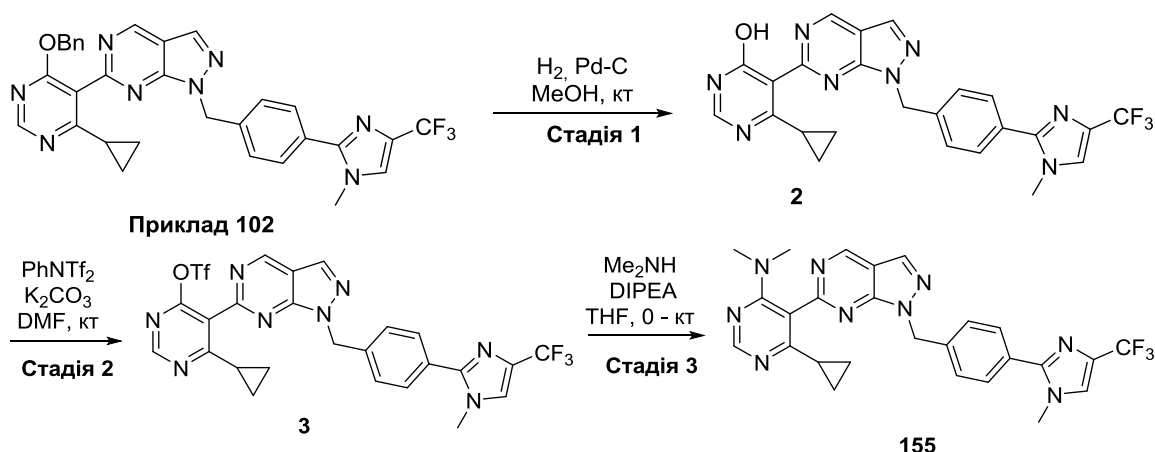
Приклад 154: Синтез 1-(4-(1-циклопропіл-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідину (154):



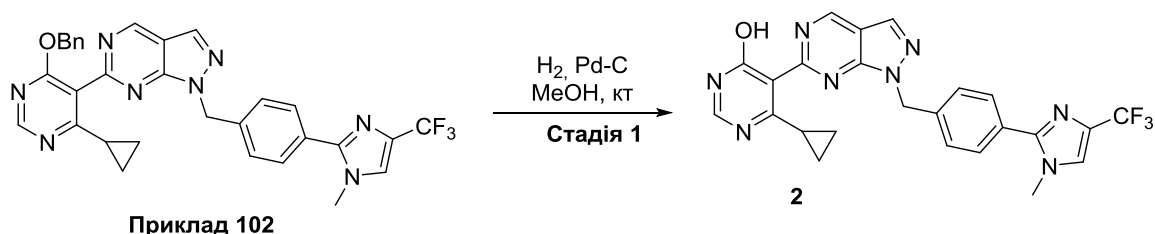
До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(4-

(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (134) (0,20 г, 0,40 ммоль) і циклопропілборонової кислоти (0,052 г, 0,60 ммоль) в DCE (20 мл) додавали $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,108 г, 0,60 ммоль) і 2,2'-біпіридил (0,074 г, 0,48 ммоль). Реакційну суміш дегазували киснем протягом 30 хвилин, а потім нагрівали при 90 °C під тиском балона з киснем протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту, промивали DCM і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією з використанням 0-2% MeOH в DCM з отриманням неочищеної сполуки, яку додатково очищали преп. ВЕРХ з отриманням 0,042 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 533,05 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 5,78 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,67-3,74 (м, 1H), 1,62-1,69 (м, 1H), 1,06 (с, 2H), 0,92-1,00 (м, 2H), 0,83-0,91 (м, 4H).

Загальна процедура отримання амінопіримідинів: Синтез 6-циклопропіл-N,N-диметил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-аміну (155):

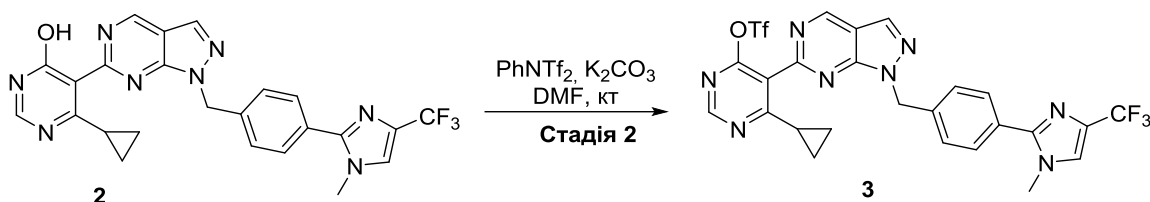


Стадія 1: Синтез 6-циклопропіл-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-олу:



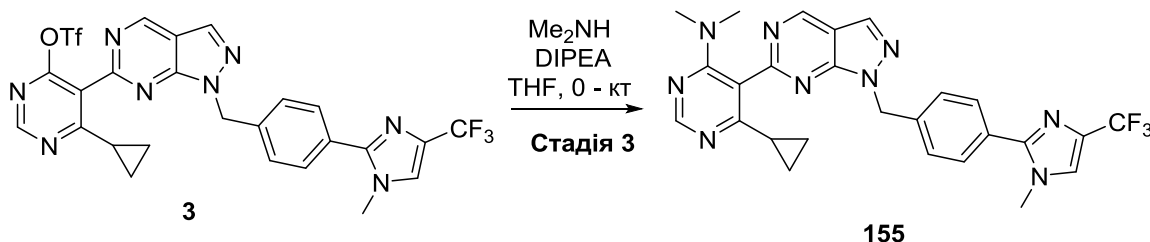
До перемішаного розчину 6-(4-(бензилокси)-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (102) (0,32 г, 0,55 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали Pd/C (0,10 г) в атмосфері азоту, і реакційну суміш перемішували в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом 2 год. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш фільтрували крізь целіт, і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 7-10% MeOH в DCM, з отриманням 0,215 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 493,00 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,62 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,67 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,77 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,46-1,54 (м, 1H), 0,97-1,02 (м, 2H), 0,74 - 0,80 (м, 2H).

Стадія 2: Синтез 6-циклопропіл-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-ілтрифторметансульфонату:



До перемішаного розчину 6-циклопропіл-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-олу (0,20 г, 0,41 ммоль) в ДМФА (5 мл), додавали K₂CO₃ (0,168 г, 1,22 ммоль). Потім додавали N-феніл-біс(трифторметансульфонід) (0,217 г, 0,61 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розводили H₂O (20 мл) і екстрагували ЕА (2× 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали холодною H₂O (25 мл) і сольовим розчином (25 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 1-2% MeOH в DCM, з отриманням 0,13 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 625,00 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,62 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 5,81 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,26-2,30 (м, 1H), 1,25 (с, 2H), 1,09-1,14 (м, 2H).

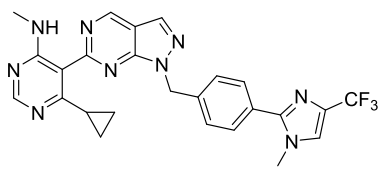
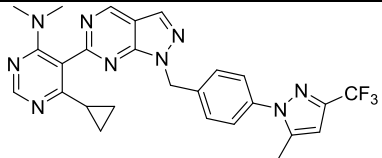
Стадія 3: Синтез 6-циклопропіл-N,N-диметил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-аміну (Приклад 155):



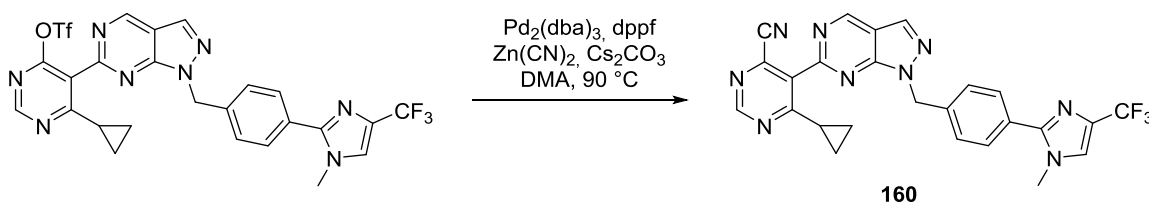
До охолодженого льодом розчину 6-циклопропіл-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-ілтрифторметансульфонату (1 екв.). В сухому ТГФ (2 мл), послідовно додавали DIPEA (2 екв.) і Me₂NH (2 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували ЕА (2× 15 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку розтирали з н-пентаном (10 мл), фільтрували і отриману таким чином тверду речовину додатково очищали препаративною ВЕРХ з отриманням мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 520,15 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,78 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,61 (с, 6H), 1,58-1,66 (м, 1H), 0,93-0,97 (м, 2H), 0,67-0,70 (м, 2H).

Наступні сполуки були отримані з відповідних амінів у відповідності зі способом, описаним для Прикладу 155:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
156		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 532,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,68 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,80 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,44 (д, J = 8,3 Гц, 4H), 1,93-2,03 (м, 2H), 1,43-1,52 (м, 1H), 0,96 (с, 2H), 0,67-0,74 (м, 2H).
157		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 546,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,47 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,79 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,89 (с, 4H), 1,58 (с, 4H), 1,36-1,44 (м, 1H), 0,95 (с, 2H), 0,66 (дд, J = 2,9, 7,8 Гц, 2H).

Приклад	Структура	Аналітичні дані
158		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 506,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,80 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 1,77-1,85 (м, 1H), 0,98 (с, 2H), 0,71 (дд, J = 3,2, 7,1 Гц, 2H).
159		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 494 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,39 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,46-7,54 (м, 4H), 6,57 (с, 1H), 5,82 (с, 2H), 2,71 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).

Приклад 160: Синтез 6-циклопропіл-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-ілтрифторметансульфонату (160):



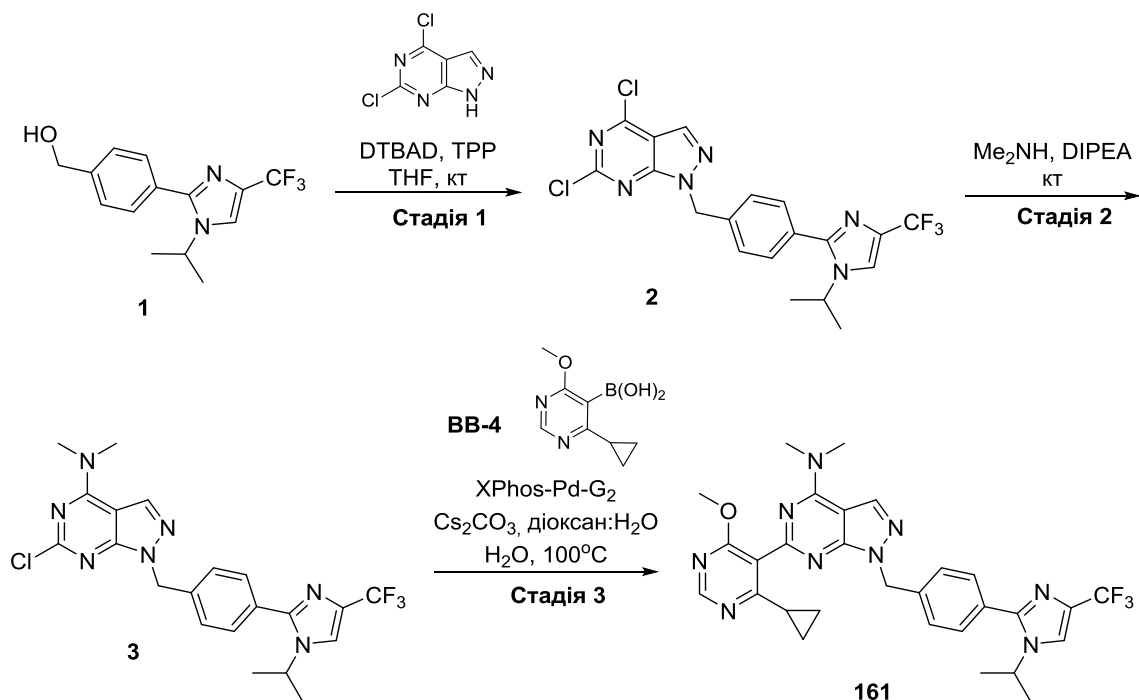
Приклад 155
проміжний продукт 3

5

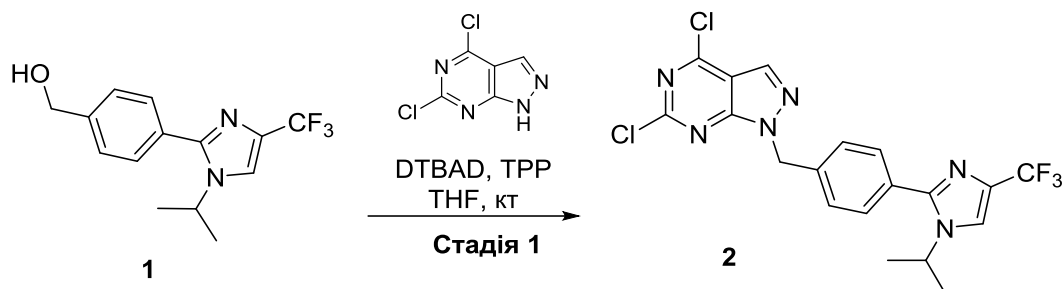
До перемішаного розчину 6-циклопропіл-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-ілтрифторметансульфонату (0,15 г, 0,24 ммоль) в DMA (5 мл), додавали Zn (CN)₂ (0,141 г, 1,20 ммоль) і Cs₂CO₃ (0,156 г, 0,48 ммоль). Потім суміш дегазували аргоном протягом 10 хв, після чого додавали Pd₂(dba)₃ (0,022 г, 0,024 ммоль) і dppf (0,013 г, 0,024 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в Et₂O (50 мл), фільтрували крізь целіт і промивали Et₂O (20 мл). Органічний шар упарювали при зниженому тиску і неочищену сполуку очищали за допомогою SFC, отримуючи 0,037 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 501,95 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,65 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,83 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,38-2,45 (м, 1H), 1,23 (с, 2H), 1,09-1,16 (м, 2H).

Приклад 161: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-N,N-диметил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (161):

20

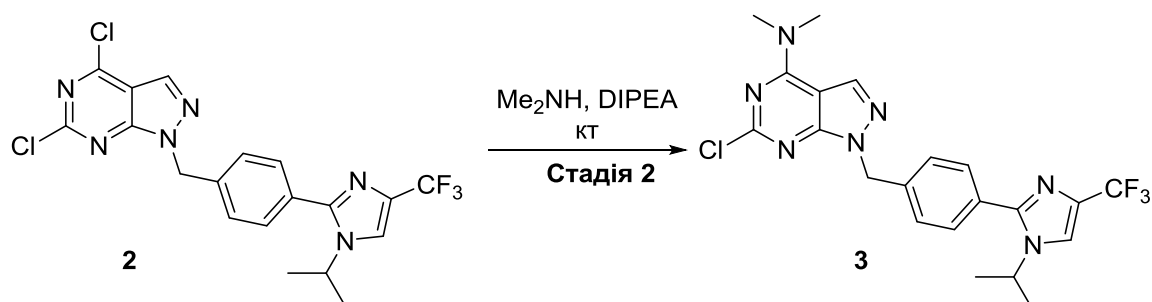


Стадія 1: Синтез 4,6-дихлор-1-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину:



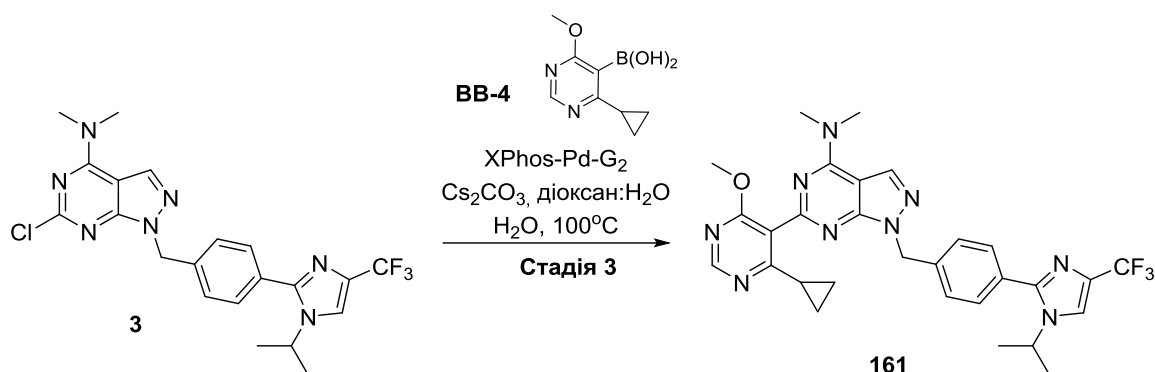
До перемішаного розчину (4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанолу **1** (1,0 г, 3,52 ммоль), 4,6-дихлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (0,665 г, 0,352 ммоль) і TPP (1,84 г, 7,04 ммоль) в ТГФ (10 мл), додавали DTBAD (1,61 г, 7,04 ммоль) порціями при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску насухо, отримуючи неочищену сполуку. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-40% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,230 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 455,10 (M)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,54 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,73-5,77 (м, 2H), 4,43 (тд, J = 6,72, 12,96 Гц, 1H), 1,38 (д, J = 6,85 Гц, 6H).

Стадія 2: Синтез 6-хлор-1-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-N,N-диметил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну:



До перемішаного розчину 4,6-дихлор-1-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (0,230 г, 0,506 ммоль) в ТГФ (12 мл), додавали DIPEA (0,263 мл, 1,519 ммоль) при кімнатній температурі. До отриманої суміші додавали диметиламін (2М розчин у ТГФ, 0,506 мл, 1,01 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували ЕА (3× 5 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,200 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 464,08 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,53 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,10 (к, J = 5,22 Гц, 1H), 3,42 (уш. с, 3H), 3,26 (уш. с, 3H), 1,38 (д, J = 6,36 Гц, 6H).

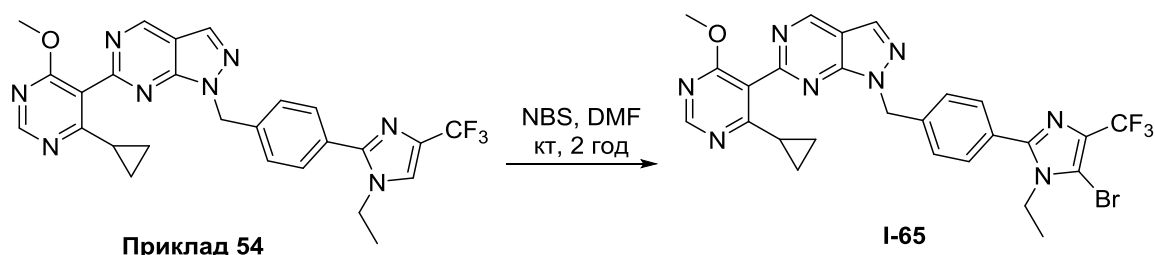
Стадія 3: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-N,N-диметил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (161):



До перемішаного розчину 6-хлор-1-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-N,N-диметил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну 3 (0,090 г, 0,194 ммоль) і (4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)боронової кислоти BB-4 (0,041 г, 0,213 ммоль) в діоксані: H₂O (3:1 мл), додавали Cs₂CO₃ (0,158 г, 0,485 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували аргоном протягом 5 хвилин, а потім обробляли X-Phos (0,018 г, 0,038 ммоль) і X-Phos-Pd-G₂ (0,015 г, 0,019 ммоль). Суміш додатково дегазували аргоном протягом 5 хв, а потім нагрівали при 100 °С протягом 8 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (100 мл) і екстрагували ЕА (2 x 100 мл). Об'єднаний органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в гексані, з отриманням (0,070 г) зазначеної в заголовку сполуки. Цей матеріал розчиняли в діоксані (7 мл) і перемішували з діоксидом кремнію PS-Thiol (0,007 г). Отриману суспензію нагрівали до 100 °С протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,050 г).

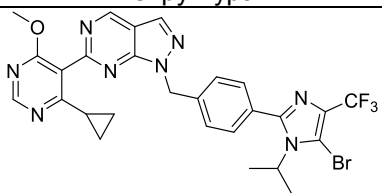
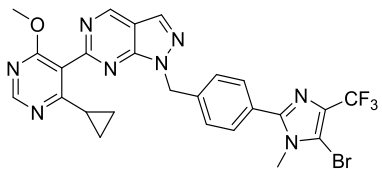
Цей матеріал додатково очищали препаративною ВЕРХ (Спосіб С) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,020 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 578,30 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,47 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,59 (с, 2H), 4,38 (тд, J = 6,24, 12,96 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,19-3,47 (м, 6H), 1,70 - 1,80 (м, 1H), 1,35 (д, J = 6,36 Гц, 6H), 0,96-1,02 (м, 2H), 0,80-0,86 (м, 2H).

Отримання I-65: Синтез 1-(4-(5-бром-1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-65):

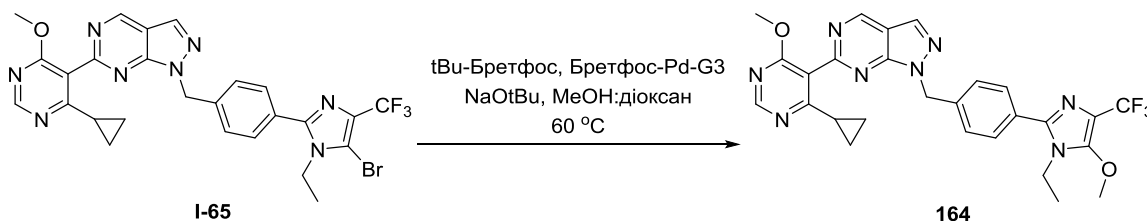


До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (54) (1,80 г, 3,461 ммоль) в ДМФА (10 мл) додавали NBS (1,23 г, 6,923 ммоль) однією порцією при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 2 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили крижаною водою (15 мл) і екстрагували ЕА (3×15 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Отриману таким чином неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,00 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 600,40 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,54-7,64 (м, 3H), 7,43 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 4,00-4,08 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 1,62-1,69 (м, 1H), 1,24 (т, J = 7,23 Гц, 3H), 1,17 (т, J = 7,23 Гц, 1H), 1,02-1,08 (м, 2H), 0,83-0,88 (м, 2H).

Наступні Приклади сполук були отримані з відповідних будівельних блоків згідно зі способом, описаним для І-65:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
162		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 613,30 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,46-7,53 (м, 2H), 7,39-7,45 (м, 2H), 5,80 (с, 2H), 4,51-4,60 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,65 (дт, J = 3,91, 8,07 Гц, 1H), 1,49 (д, J = 7,34 Гц, 6H), 1,02-1,09 (м, 2H), 0,85 (дд, J = 3,42, 7,83 Гц, 2H).
163		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 584,90 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 5,79 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 1,65 (ддд, J = 4,49, 7,85, 12,09 Гц, 1H), 1,03-1,09 (м, 2H), 0,86 (дд, J = 2,99, 7,98 Гц, 2H).

Приклад 164: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-5-метокси-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (164):



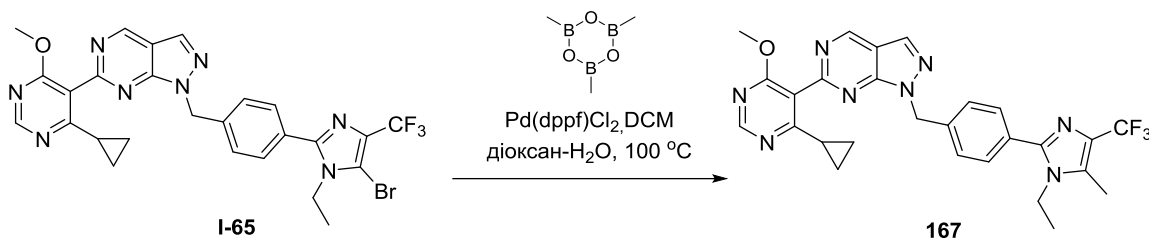
До перемішаного розчину 1-(4-(5-бром-1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину І-65 (0,100 г, 0,167 ммоль) в діоксані: МеОН (1,2:0,3 мл) додавали NaOtBu (0,032 г, 0,334 ммоль). Потім суміш дегазували аргоном протягом 10 хв. До реакційної суміші додавали трет-бутил-Бреттфос (0,002 г, 0,003 ммоль) і трет-бутил-Бреттфос Pd-G₃ (0,003 г, 0,003 ммоль) при кімнатній температурі, і суміш додатково дегазували аргоном протягом 5 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 48 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-2% метанолом у DCM, з подальшим повторним очищенням з використанням препаративної ВЕРХ (спосіб В) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,014 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 551,25 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,78 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,90-3,96 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,61-1,69 (м, 1H), 1,17 (т, J = 7,09 Гц, 3H), 1,03-1,08 (м, 2H), 0,83-0,88 (м, 2H).

Наступні сполуки були отримані з відповідних будівельних блоків згідно зі способом, описаним для Прикладу 164:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
165		PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 537,04 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,77 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 1,65 (дт, J = 4,24, 8,10 Гц, 1H), 1,03 - 1,09 (м, 2H), 0,86 (дд, J = 3,24, 7,73 Гц, 2H).
166		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 565,40 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,44-7,48 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 2H), 5,78 (с, 2H), 4,33 (тд, J = 6,92, 13,59 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 1,62-1,70 (м, 1H), 1,40 (д, J = 6,98 Гц, 6H), 1,06 (д, J = 2,49 Гц, 2H), 0,85 (дд, J = 3,24, 7,73 Гц, 2H).

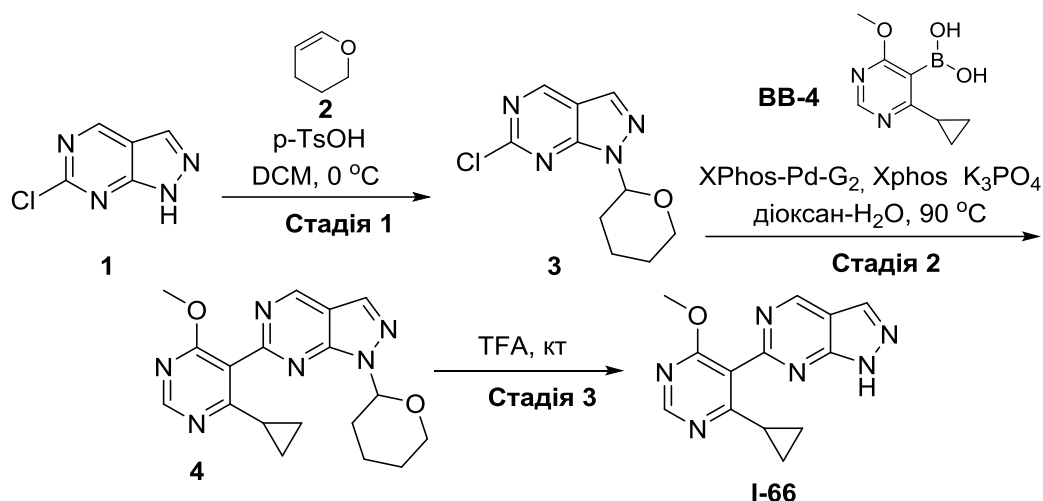
Приклад 167: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-5-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (167):

5

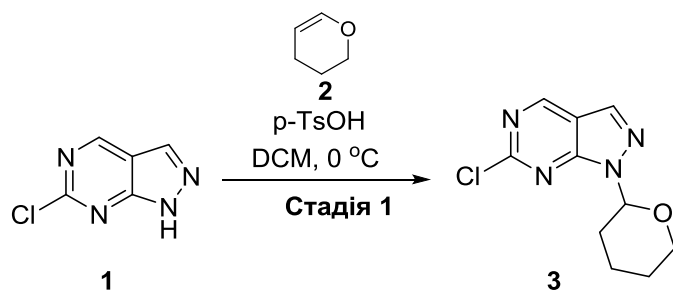


До перемішаного розчину 1-(4-(5-бром-1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину I-65 (0,200 г, 0,334 ммоль) і триметилбороксину (0,031 г, 0,502 ммоль) в діоксані (6 мл) і воді (2 мл) додавали K₂CO₃ (0,090 г, 0,668 ммоль) при кімнатній температурі, і реакційну суміш дегазували газоподібним аргоном протягом 15 хв. До отриманої реакційної суміші додавали Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,014 г, 0,016 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали в закритій пробірці при 100 °C протягом 6 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь целіт і промивали ЕА (5 мл). Отриманий фільтрат упарювали при зниженому тиску. Отриману неочищену сполуку очищали преп. ВЕРХ (спосіб В), що дає зазначену в заголовку сполуку. До перемішаного розчину сполуки 168 (0,70 г) в діоксані (7 мл) додавали SP тіоловий діоксид кремнію (0,007 г). Отриману реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 1 год, потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,027 г). PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 535,15 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,55 (д, J = 7,82 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 7,82 Гц, 2H), 5,79 (с, 2H), 3,92-4,01 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,37 (уш. с, 3H), 1,66 (д, J = 3,42 Гц, 1H), 1,19 (т, J = 7,09 Гц, 3H), 1,02-1,08 (м, 2H), 0,85 (д, J = 3,91 Гц, 2H).

Отримання загального проміжного продукту I-63: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-66):



Стадія 1: Синтез 6-хлор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину:

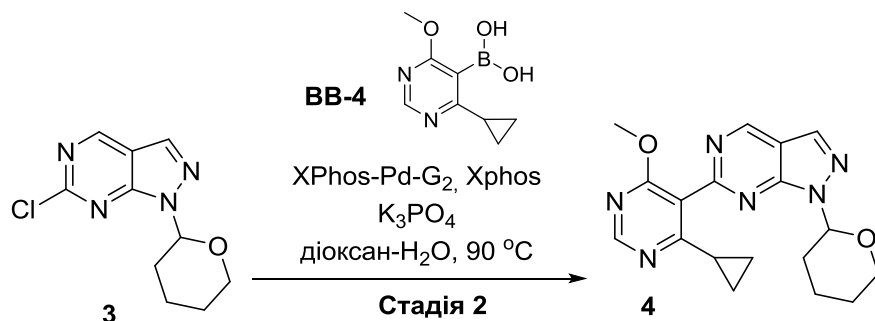


5

До перемішаного розчину 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідину **1** (2,5 г, 16,2 ммоль) в DCM (50 мл) додавали п-TsOH (0,418 г, 2,43 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 5 хвилин, а потім по краплях додавали 3,4-дигідро-2H-піран **2** (2,29 г, 3,24 ммоль) при 0 °C. Після додавання суміш перемішували протягом 1 год при тій самій температурі. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 (50 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-20% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3,0 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31-9,29 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 5,94 (дд, $J = 2,4, 10,3$ Гц, 1H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 2,48-2,36 (м, 1H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 1H), 1,62-1,54 (м, 2H).

Стадія 2: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину:

20

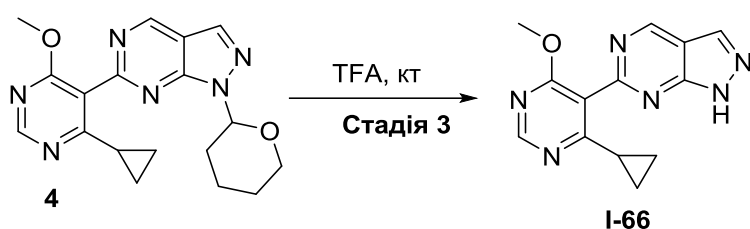


До перемішаного розчину 6-хлор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину **3** (2,5 г, 10,5 ммоль) і (4-циклопропіл-6 метоксипіримідин-5-іл)боронової кислоти BB-4 (2,03 г, 10,5 ммоль) в діоксані: H_2O (3:1, 40 мл) додавали K_3PO_4 (2,43 г, 11,4 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш продували аргоном протягом 30 хвилин, а потім обробляли

25

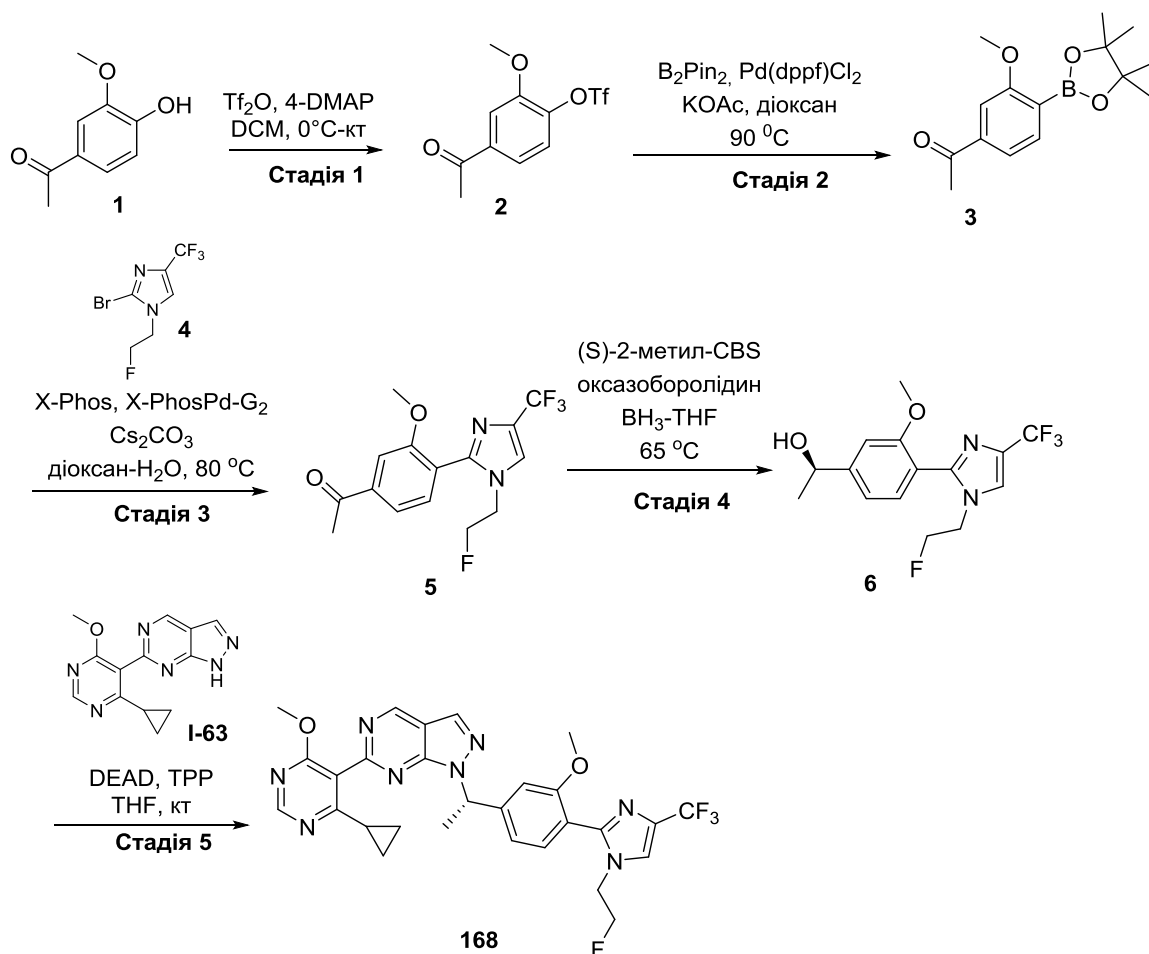
XPhos-Pd-G₂ (0,818 г, 1,04 ммоль) і XPhos (0,991 г, 2,08 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш нагрівали до 90 °С у герметичній пробірці протягом 1 год. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ЕА (50 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-40% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки 4 (3,00 г). До перемішаного розчину сполуки 4 (3,00 г) в діоксані (10 мл) додавали SP тіловий діоксид кремнію (0,250 г). Отриману реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом 1 год, а потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,92 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 353,05 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,76-3,68 (м, 1H), 2,05-1,98 (м, 3H), 1,86-1,71 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 3H), 1,20-1,15 (м, 1H), 1,11-1,02 (м, 2H), 0,90-0,86 (м, 2H).

Стадія 3: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (I-66):



Твердий 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину 4 (2,9 г, 8,23 ммоль) розчиняли при кімнатній температурі в ТФО (30 мл) і перемішували протягом 15 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок розбавляли DCM (50 мл) і підлужували до рН 8, використовуючи насичений розчин NaHCO₃ (10 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-20% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,87 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 268,95 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,20 (уш. с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,67 -1,59 (м, 1H), 1,05 (тд, J = 3,7, 7,1 Гц, 2H), 0,91-0,84 (м, 2H).

Приклад 168: Синтез (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-(2-фторетил)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-метоксифеніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (168):



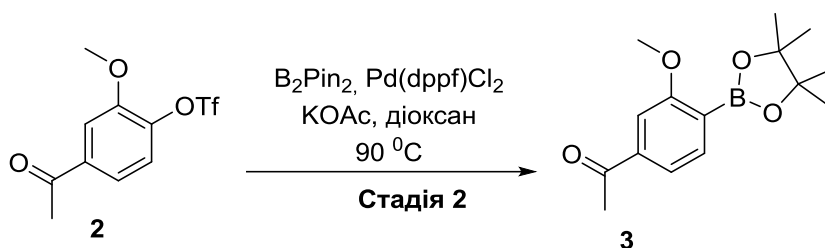
Стадія 1: Синтез 4-ацетил-2-метоксифенілтрифторметансульфонату:



5

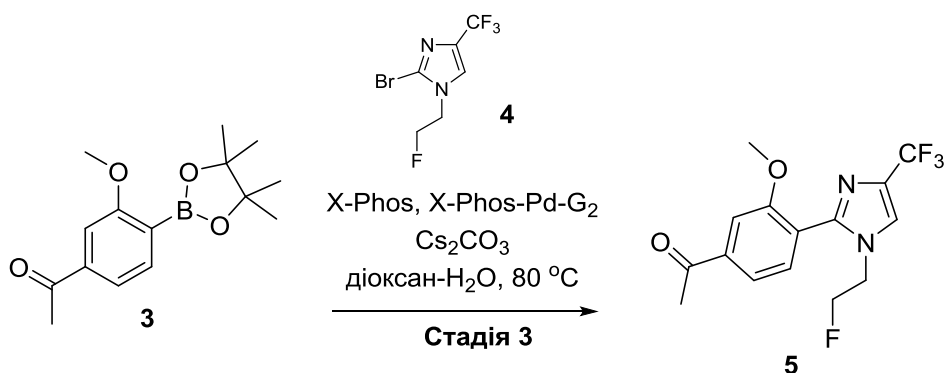
До перемішаного розчину 1-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)етан-1-ону 1 (3 г, 18 ммоль) в DCM (60 мл) додавали 4-диметиламінопіридин (3,3 г, 27 ммоль) при 0 °С. До утвореної реакційної суміші по краплях додавали трифліковий ангідрид (6,1 г, 22 ммоль). Після завершення додавання суміш додатково перемішували при 0 °С протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили 1 н. HCl (50 мл) і екстрагували DCM (50 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-20% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4,57 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 1,96, 8,31 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,61-2,64 (м, 3H).

Стадія 2: Синтез 1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)етан-1-ону:



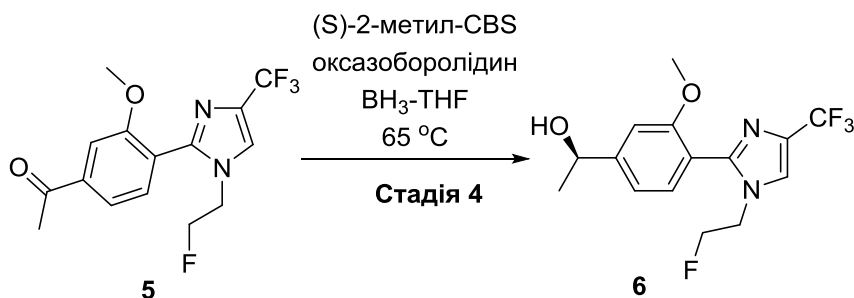
До перемішаного розчину 4-ацетил-2-метоксифенілтрифторметансульфонату 2 (4,5 г, 15,1 ммоль) і біс(пінаcolato)диборану (19,15 г, 75,44 ммоль) в діоксані (100 мл) додавали ацетат калію (4,44 г, 45,2 ммоль). Отриману суміш дегазували аргоном протягом 10 хв, а потім обробляли Pd(dppf)Cl₂ (0,044 г, 1,508 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 90 °С протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь шар целіту. Фільтрат розбавляли водою (100 мл) і екстрагували ЕА (2× 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-15% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням 3 (2,07 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР⁺): m/z 277,26 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (д, J = 7,34 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 1,22, 7,58 Гц, 1H), 7,42-7,45 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,37 (с, 12H).

Стадія 3: Синтез 1-(4-(1-(2-фторетил)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-метоксифеніл)етан-1-ону:



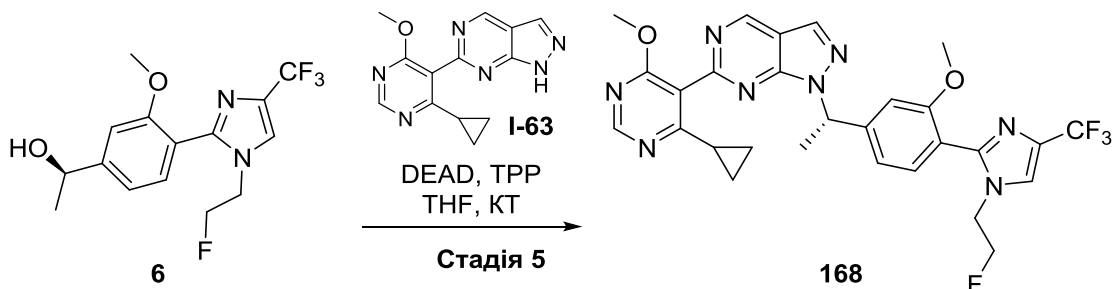
До перемішаного розчину 2-бром-1-(2-фторетил)-4-(трифторметил)-1H-імідазолу 4 (2,0 г, 7,24 ммоль) і 1-(3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)етан-1-ону 3 (1,89 г, 7,24 ммоль) в діоксані: H₂O (4:1, 50 мл), додавали Cs₂CO₃ (3,53 г, 10,96 ммоль). Отриману суміш продували аргоном протягом 10 хв, а потім обробляли XPhos-Pd-G₂ (0,284 г, 0,362 ммоль) і XPhos (0,345 г, 0,724 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали до 80 °С у герметичній пробірці протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2× 25 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,0 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 331,10 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01 (с, 1H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53 (д, J = 7,83 Гц, 1H), 4,49-4,67 (м, 2H), 4,08-4,20 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,63-2,70 (м, 4H).

Стадія 4: Синтез (R)-1-(4-(1-(2-фторетил)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-метоксифеніл)етан-1-олу:



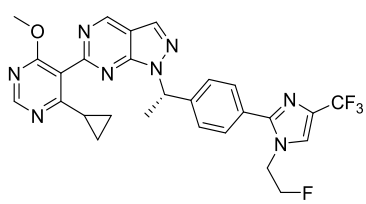
До перемішаного розчину 1-(4-(1-(2-фторетил)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-метоксифеніл)етан-1-ону **5** (1,5 г, 4,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали (S)-2-метил-CBS-оксазоборолідин (0,9 мл, 0,91 ммоль) при кімнатній температурі. Потім суміш нагрівали при 45 °C протягом 1 години. До отриманої реакційної суміші додавали боран-DMS (0,689 мл, 9,08 ммоль), і суміш нагрівали при 65 °C протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, повільно гасили метанолом (50 мл) і упарювали при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок розводили 1 н. HCl (20 мл) і екстрагували ЕА (2 × 25 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-60% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,04 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 333,4 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (с, 1H), 7,28 (д, J = 7,83 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,04 (д, J = 7,34 Гц, 1H), 5,31 (д, J = 3,91 Гц, 1H), 4,74-4,83 (м, 1H), 4,67 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 4,55 (т, J = 4,65 Гц, 1H), 4,14 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 4,07 (т, J = 4,65 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,37 (д, J = 6,36 Гц, 3H).

Стадія 5: Синтез (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-(2-фторетил)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-метоксифеніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (**168**):



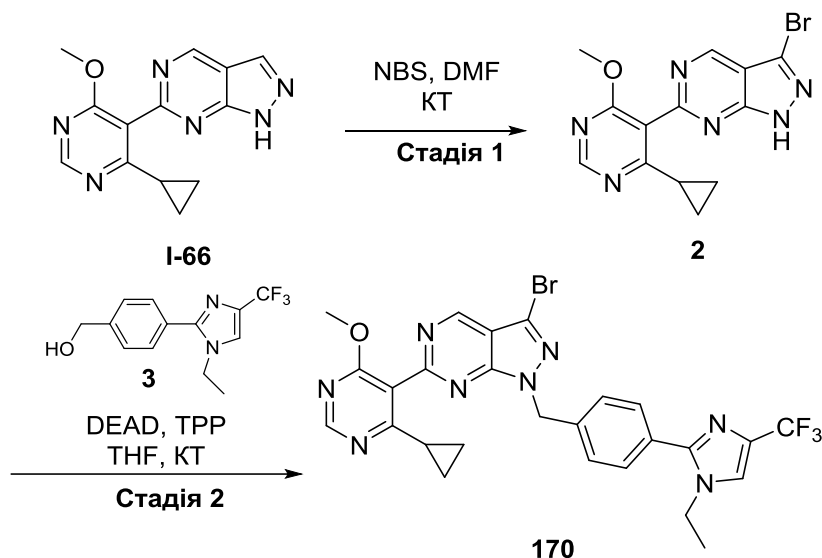
До перемішаного розчину (R)-1-(4-(1-(2-фторетил)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-метоксифеніл)етан-1-олу **6** (0,400 г, 1,20 ммоль), 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину I-66 (0,322 г, 1,20 ммоль) і трифенілфосфіну (0,470 г, 1,80 ммоль) в ТГФ (4 мл), додавали DEAD (0,133 г, 1,80 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 30 хв і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок розбавляли водою (30 мл) і екстрагували ЕА (2 × 25 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-70% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням неочищеної сполуки, яку додатково очищали препаративною ВЕРХ (спосіб D) і хіральним очищенням SFC (спосіб В) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,200 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 583,25 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,28 (д, J = 7,83 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,83 Гц, 1H), 6,30-6,38 (м, 1H), 4,63 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 4,11 (д, J = 3,91 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 4,40 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,00 (д, J = 6,85 Гц, 3H), 1,55-1,64 (м, 2H), 1,01-1,07 (м, 2H), 0,77-0,88 (м, 2H).

Наступна сполука була отримана з відповідних будівельних блоків згідно зі способом, описаним для Прикладу 168:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
169		PX-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 553,30 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,56-7,59 (м, 2H), 7,48 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,35 (к, J = 6,85 Гц, 1H), 4,77 (т, J = 4,65 Гц, 1H), 4,65 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 4,38 (т, J = 4,65 Гц, 1H), 4,31 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,99 (д, J = 6,85 Гц, 3H), 1,57-1,65 (м, 1H), 1,04 (д, J = 4,40 Гц, 2H), 0,83 (д, J = 6,36 Гц, 2H).

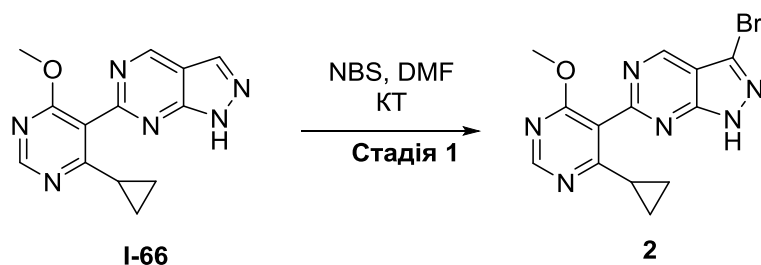
Приклад 170: Синтез 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (170):

5



Стадія 1: Синтез 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину:

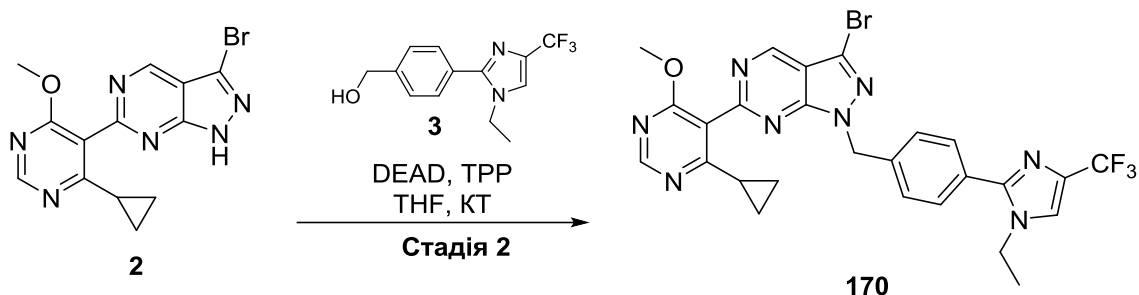
10



До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину I-66 (1,80 г, 6,71 ммоль) в ДМФА (18 мл) додавали NBS (2,38 г, 13,4 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки 2. Неочищену сполуку розтирали з DCM (20 мл), фільтрували і сушили в вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки 2 (2,04 г). PX-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 346,85 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,58 (уш. С, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,06 (уш. с, 2H), 0,91-0,83 (м, 2H).

20

Стадія 2: Синтез 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (170):

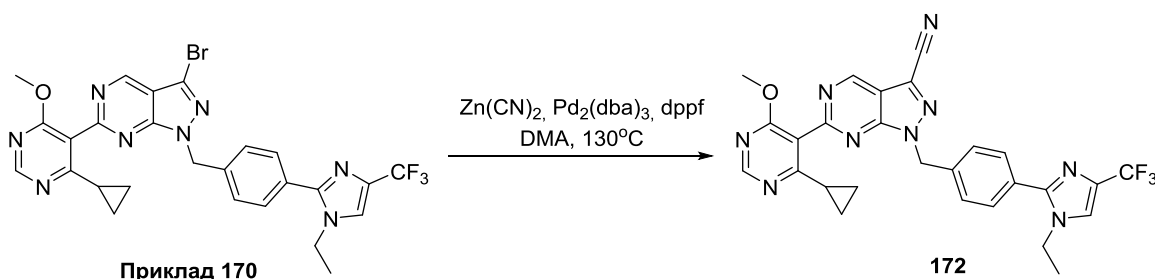


До перемішуваної суміші (4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл) метанолу 3 (1,55 г, 5,74 ммоль), 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину 2 (2,00 г, 5,740 ммоль) і трифенілфосфіну (2,26 г, 8,611 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали DEAD (1,50 г, 8,611 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш потім перемішували протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2× 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-60% ЕА в н-гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2,41 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 599,15 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,44 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,77 (с, 2H), 4,05 (к, J = 7,34 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,70 (дд, J = 3,67, 8,07 Гц, 1H), 1,30 (т, J = 7,34 Гц, 3H), 1,04-1,09 (м, 2H), 0,83-0,89 (м, 2H).

Наступна сполука була отримана з відповідних будівельних блоків згідно зі способом, описаним для Прикладу 170:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
171		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 599,08 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,41 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,69 (д, J = 7,34 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,35 (к, J = 6,85 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 1,98 (д, J = 6,85 Гц, 3H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,02-1,07 (м, 2H), 0,80-0,87 (м, 2H).

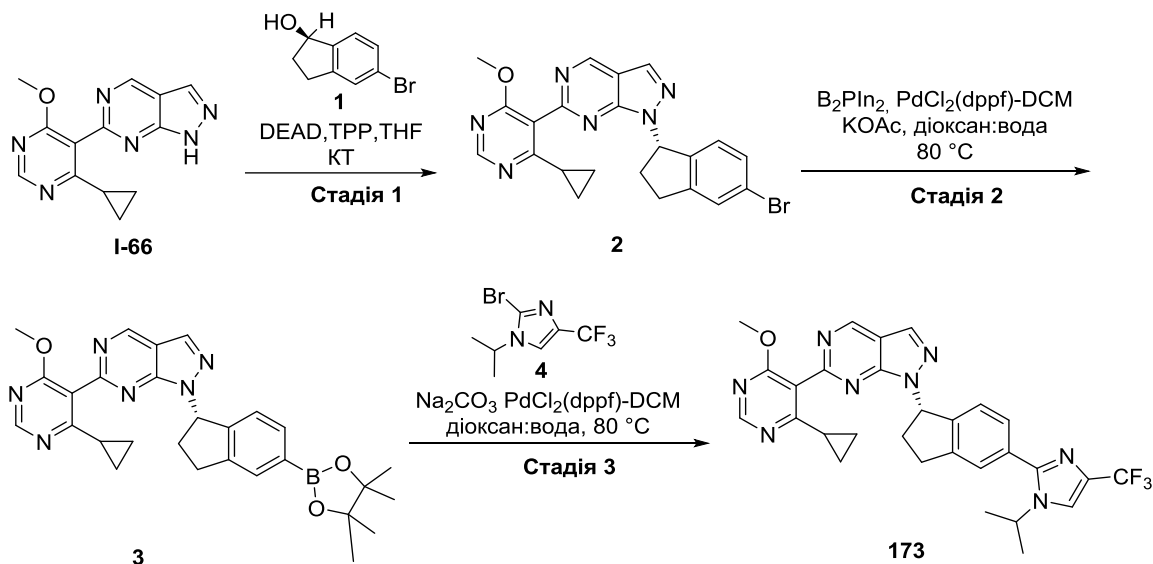
Приклад 172: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбонітрилу (172):



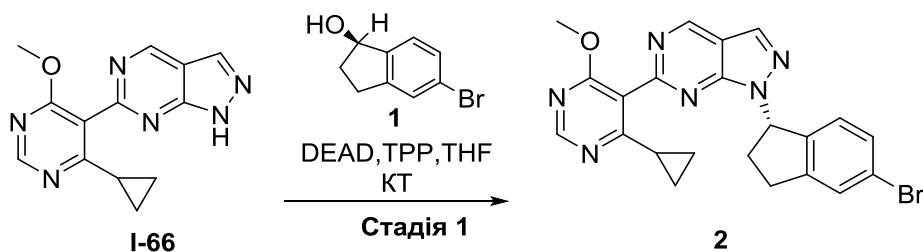
До перемішуваного розчину 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (170) (0,200 г, 0,334 ммоль) в DMA (10 мл) додавали ціанід цинку (0,078 г, 0,67 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували аргонном протягом 30 хв, а потім обробляли 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценом (0,044 г, 0,080 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (0,036 г, 0,040 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали в запаєній пробірці при 130 °C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і обробляли водним розчином аміаку (20 мл) протягом 30 хвилин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш екстрагували DCM (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою (10 мл) і сольовим розчином (10 мл). Потім органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку обробляли смолою,

яка уловлює метал PS-тіол, в ТГФ, фільтрували і упарювали у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-40% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням неочищеної сполуки, яке потім повторно очищали препаративною ВЕРХ (спосіб В) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,070 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 546,10 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,80 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,03 (д, J = 1,47 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,92 (с, 2H), 4,05 (к, J = 7,34 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,70 (ддд, J = 4,65, 7,95, 12,35 Гц, 1H), 1,30 (т, J = 7,09 Гц, 3H), 1,06-1,11 (м, 2H), 0,83-0,89 (м, 2H).

Приклад 173: Синтез (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(5-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (173):

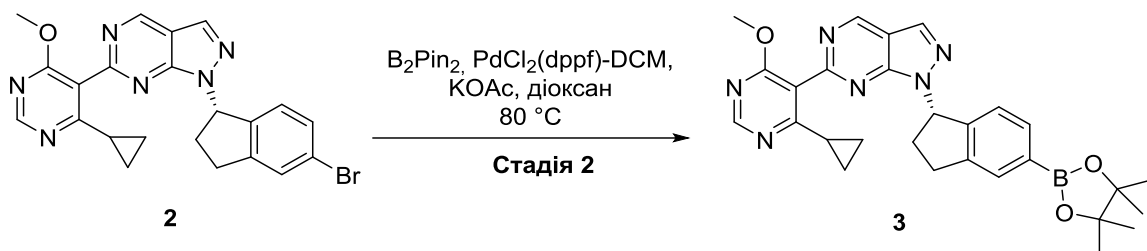


Стадія 1: Синтез (S)-1-(5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину:



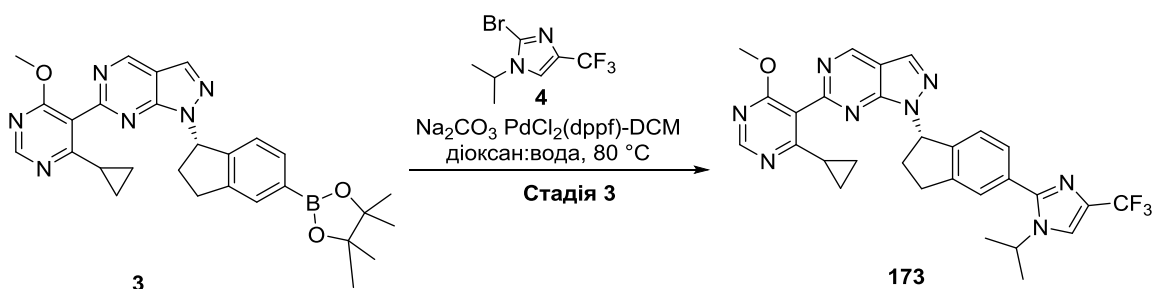
До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину I-66 (0,800 г, 2,98 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0 °С. додавали (R)-5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-ол 1 (0,635 г, 2,98 ммоль), DEAD (0,777 г, 4,47 ммоль) і TPP (1,17 г, 4,47 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та потім перемішували протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (3× 15 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 10-90% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,897 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 463,00 (M+).

Стадія 2: Синтез (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину:



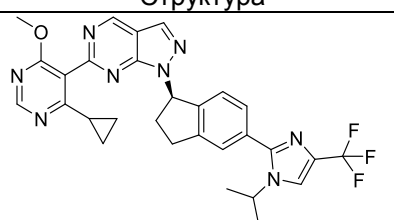
До перемішаного розчину (S)-1-(5-бром-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину **2** (0,800 г, 1,72 ммоль) в діоксані (30 мл) додавали KOAc (0,506 г, 5,16 ммоль) і B₂Pin₂ (2,19 г, 8,62 ммоль). Отриману суміш дегазували аргоном протягом 10 хвилин, а потім обробляли PdCl₂(dppf)-DCM (0,140 г, 0,171 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 3 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту. Фільтрат розбавляли водою (50 мл) і ЕА (50 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-40% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,550 г). РХ-МС (Спосіб С) (IEP+): m/z 511,25 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,48 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 7,48 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,23 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,21-3,29 (м, 2H), 3,04 (тд, J = 7,73, 15,46 Гц, 1H), 2,60-2,76 (м, 3H), 1,64-1,72 (м, 1H), 1,16 (с, 6H), 1,07 (с, 6H), 0,89 (т, J = 6,73 Гц, 2H).

Стадія 3: Синтез (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(5-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (**173**):



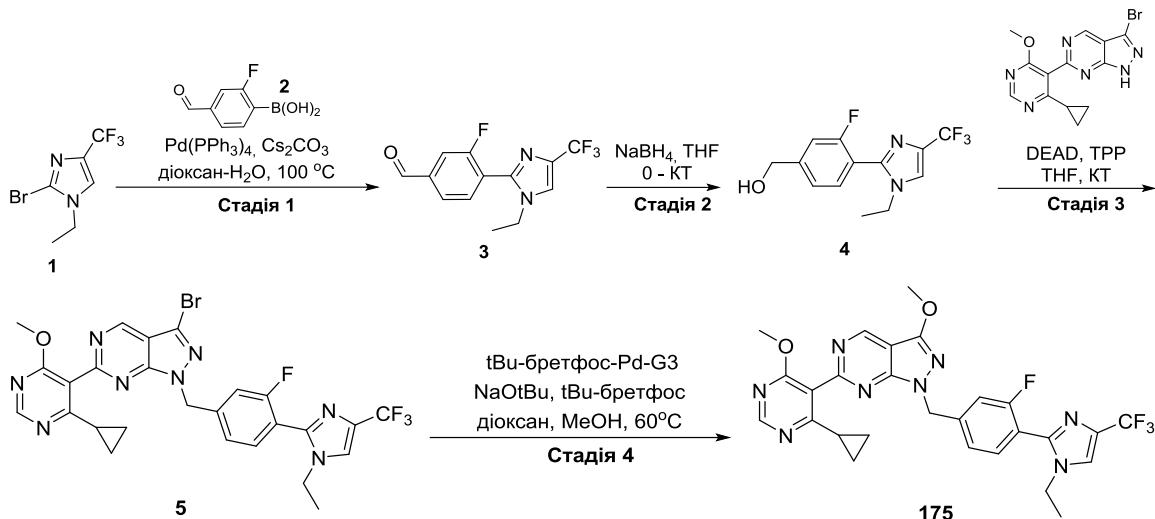
До перемішаного розчину (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину **3** (0,500 г, 0,979 ммоль) в діоксані:H₂O (25:10 мл) додавали Na₂CO₃ (0,155 г, 1,47 ммоль) і 2-бром-1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол **4** (0,252 г, 0,979 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували аргоном протягом 10 хв, а потім обробляли PdCl₂(dppf)-DCM (0,080 г, 0,097 ммоль) при кімнатній температурі. Далі реакційну суміш дегазували аргоном протягом 10 хв, а потім нагрівали при 80 °C протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли H₂O (50 мл) і ЕА (50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 10-90% ЕА в гексані в якості елюента. Повторне очищення неочищеної сполуки, отриманої таким чином, за допомогою препаративної ВЕРХ (спосіб D) дало **173**. До перемішаного розчину **173** (0,090 г) в діоксані (9 мл) додавали SP тіоловий діоксид кремнію (0,009 г). Отриману реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,040 г). РХ-МС (Спосіб В) (IEP+): m/z 561,35 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,48 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 4,47 (тд, J = 6,67, 13,09 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,06 - 3,17 (м, 2H), 2,64 - 2,82 (м, 3H), 1,68 - 1,76 (м, 1H), 1,39 (д, J = 6,48 Гц, 6H), 1,06-1,10 (м, 2H), 0,91 (тд, J = 3,74, 7,48 Гц, 2H).

Наступні сполуки були отримані з відповідних будівельних блоків згідно зі способом, описаним для Прикладу 173:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
174		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 561,25 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,31 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 7,98 Гц, 1H), 4,47 (тд, J = 6,67, 13,09 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,07-3,18 (м, 2H), 2,65-2,81 (м, 3H), 1,72 (тт, J = 4,11, 8,10 Гц, 1H), 1,37-1,42 (м, 6H), 1,06-1,11 (м, 2H), 0,91 (тд, J = 3,74, 7,48 Гц, 2H).

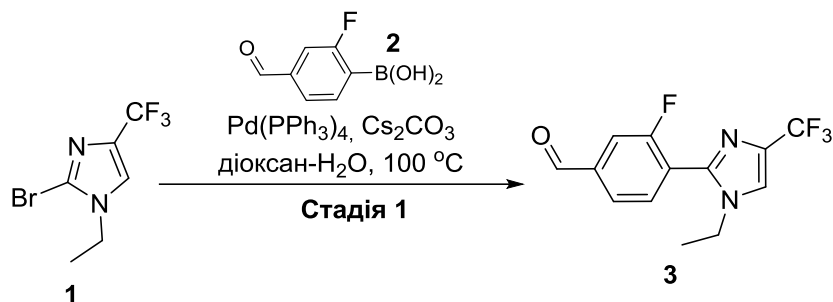
Приклад 175: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторбензил)-3-метокси-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (175):

5



Стадія 1: Синтез 4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторбензальдегіду:

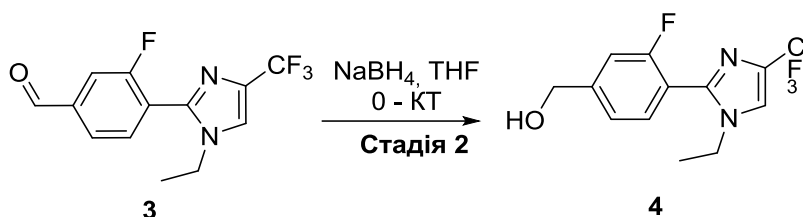
10



До перемішаного розчину 2-бром-1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазолу 1 (1,50 г, 6,17 ммоль) в діоксані: Н₂О (5:1) (18 мл) додавали Cs₂CO₃ (4,0 г, 12,3 ммоль) і (2-фтор-4-формілфеніл)боронову кислоту 2 (1,24 г, 7,41 ммоль). Отриману суміш дегазували аргонном протягом 5 хв, а потім обробляли Pd(PPh₃)₄ (0,709 г, 0,617 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 100 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2× 60 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою силікагелю, використовуючи 10-30% ЕА в гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,400 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 286,9 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,09 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,92 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,81 - 7,87 (м, 1H), 3,94 (к, J = 7,34 Гц, 2H), 1,29 (т, J = 7,34 Гц, 3H).

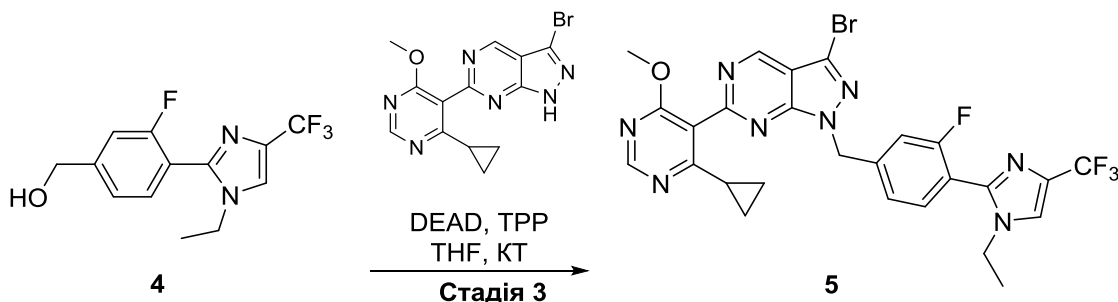
25

Стадія 2: Синтез (4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторфеніл)метанолу:



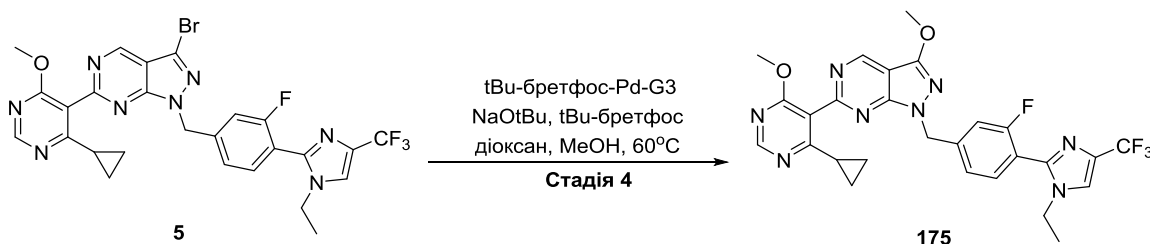
До перемішаного розчину 4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторбензальдегіду **3** (0,400 г, 1,398 ммоль) в метанолі (5 мл) при 0 °C додавали боргідрид натрію (0,053 г, 1,398 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (10 мл) і упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і екстрагували ЕА (2 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,250 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 289,0 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 7,51 (т, J = 7,83 Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H), 5,45 (уш. с, 1H), 4,60 (уш. с, 2H), 3,88 (к, J = 7,01 Гц, 2H), 1,26 (т, J = 7,09 Гц, 3H).

Стадія 3: Синтез 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторбензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину:



До перемішаного розчину 4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторфеніл метанолу **4** (0,250 г, 0,868 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (Проміжний продукт 2, Приклад 170) (0,301 г, 0,868 ммоль), DEAD (0,226 г, 1,302 ммоль) і TPP (0,341 г, 1,302 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (2 × 20 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-40% ЕА в гексані, зазначеною в заголовку сполукою (0,200 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 619,05 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,45 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,55 (т, J = 7,83 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 10,76 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 6,85 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,84-3,85 (м, 2H), 1,72 (тд, J = 4,03, 7,58 Гц, 1H), 1,25 (т, J = 7,34 Гц, 3H), 1,04-1,09 (м, 2H), 0,85 (дд, J = 2,93, 7,83 Гц, 2H).

Стадія 4: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторбензил)-3-метокси-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (**175**):



До перемішаного розчину 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)-3-фторбензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину **5** (0,180 г, 0,292

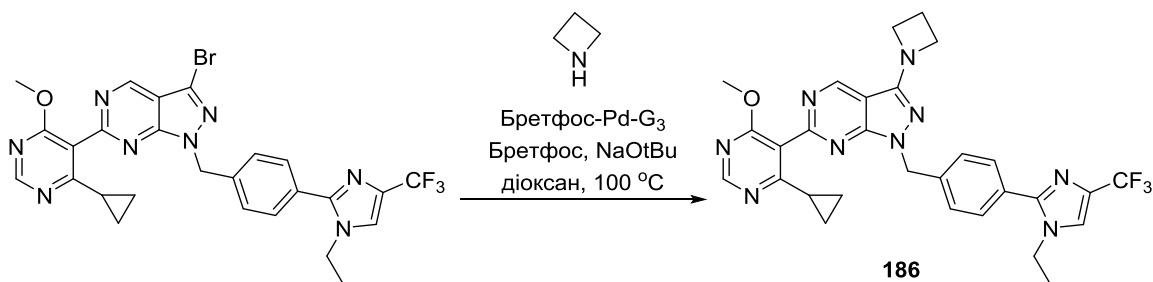
ммоль) в діоксані:Н₂О (4: 1) (12,5 мл), додавали трет-бутоксид натрію (0,042 г, 0,438 ммоль), а потім метанол (2,5 мл). Отриману суміш дегазували аргонном протягом 15 хвилин, потім обробляли трет-бутилбреттфос-Pd-G₃ (0,024 г, 0,029 ммоль) і трет-бутил-бреттфос (0,028 г, 0,058 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 60 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (20 мл) і екстрагували ЕА (2× 60 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 1-5% метанол у DCM в якості елюента. Отриманий таким чином продукт суспендували з діоксидом кремнію PS-Thiol в ТГФ при 100 °С протягом 2 годин, потім фільтрували. Фільтрат упарювали у вакуумі, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (0,025 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 569,15 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,21 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,50 (т, J = 7,48 Гц, 1H), 7,29-7,36 (м, 2H), 5,63 (с, 2H), 4,13-4,18 (м, 3H), 3,93-3,97 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,70 (ддд, J = 4,49, 8,10, 12,34 Гц, 1H), 1,32 (т, J = 7,23 Гц, 3H), 1,14-1,19 (м, 2H), 0,88-0,94 (м, 2H).

Наступні сполуки були отримані з відповідних будівельних блоків та реагентів згідно зі способом, описаним для Прикладу 175:

Пр.	Структура	Аналітичні дані
176		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 551,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,35 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 4,10-4,02 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,70-1,63 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,07-1,03 (м, 2H), 0,89-0,83 (м, 2H).
177		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 583,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,47-7,52 (м, 2H), 6,16-6,24 (м, 1H), 4,77 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 4,66 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 4,39 (т, J = 4,16 Гц, 1H), 4,32 (д, J = 3,91 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 1,93 (д, J = 6,85 Гц, 3H), 1,58-1,65 (м, 1H), 1,00-1,06 (м, 2H), 0,83 (д, J = 7,34 Гц, 2H).
178		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 583,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,55-7,60 (м, 2H), 7,50 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,20 (к, J = 7,01 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 4,40 Гц, 1H), 4,64-4,68 (м, 1H), 4,39 (т, J = 4,65 Гц, 1H), 4,32 (т, J = 4,40 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 1,93 (д, J = 7,34 Гц, 3H), 1,58-1,66 (м, 1H), 1,04 (д, J = 3,42 Гц, 2H), 0,83 (д, J = 5,38 Гц, 2H).
179		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 551,14 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 6,16-6,23 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,93 (д, J = 6,85 Гц, 3H), 1,58-1,66 (м, 1H), 1,02-1,07 (м, 2H), 0,82-0,86 (м, 2H).
180		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 565,10 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 6,20 (к, J = 6,81 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,05 (к, J = 6,98 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,93 (д, J = 6,98 Гц, 3H), 1,58-1,66 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,23 Гц, 3H), 1,04 (д, J = 2,49 Гц, 2H), 0,83 (д, J = 7,48 Гц, 2H).

Пр.	Структура	Аналітичні дані
181		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 579,35 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,47-7,54 (м, 4H), 6,17-6,24 (м, 1H), 4,42 (тд, J = 6,60, 13,21 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 1,93 (д, J = 7,34 Гц, 3H), 1,59-1,66 (м, 1H), 1,38 (дд, J = 1,71, 6,60 Гц, 6H), 1,04 (д, J = 3,91 Гц, 2H), 0,78-0,87 (м, 2H).
182		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 565,35 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,34 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,59 (д, J = 7,82 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 7,82 Гц, 2H), 5,59 (с, 2H), 4,46 (к, J = 6,85 Гц, 2H), 4,05 (к, J = 7,34 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,63-1,70 (м, 1H), 1,42 (т, J = 7,09 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,34 Гц, 3H), 1,02-1,08 (м, 2H), 0,82-0,89 (м, 2H).
183		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 579,35 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,34 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,60 (с, 2H), 4,46 (к, J = 6,98 Гц, 2H), 4,34 (к, J = 6,98 Гц, 2H), 4,05 (к, J = 6,98 Гц, 2H), 1,62-1,70 (м, 1H), 1,42 (т, J = 6,98 Гц, 3H), 1,29 (т, J = 7,23 Гц, 3H), 1,13 (т, J = 6,98 Гц, 3H), 1,02-1,08 (м, 2H), 0,85 (дд, J = 2,99, 7,48 Гц, 2H).
184		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 591,35 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,59 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,58 (с, 2H), 5,16 (м, J = 7,21 Гц, 1H), 4,05 (к, J = 7,34 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,42-2,47 (м, 2H), 2,18 (тд, J = 9,78, 19,56 Гц, 2H), 1,82 (к, J = 10,27 Гц, 1H), 1,62-1,72 (м, 2H), 1,29 (т, J = 7,34 Гц, 3H), 1,02 - 1,07 (м, 2H), 0,82-0,88 (м, 2H).
185		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 565,35 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,34 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,51 (с, 2H), 4,56 (тд, J = 6,42, 13,08 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 1,67 (дд, J = 3,91, 7,83 Гц, 1H), 1,48 (д, J = 6,36 Гц, 6H), 1,03-1,10 (м, 2H), 0,87 (дд, J = 2,93, 7,34 Гц, 2H).

Приклад 186: Синтез 3-(Азетидин-1-іл)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (186):



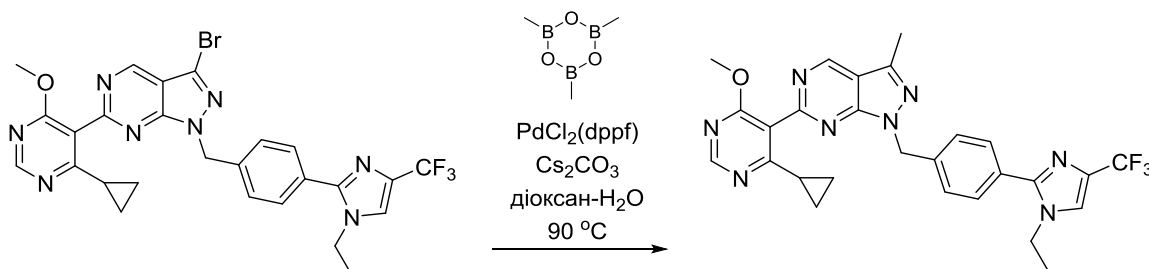
5

Приклад 170

До перемішаного розчину 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину 170 (0,150 г, 0,250 ммоль) і азетидину (0,143 г, 2,51 ммоль) в діоксані (6 мл), додавали NaOtBu (0,036 г, 0,38

ммоль) і суміш дегазували аргоном протягом 10 хв. До отриманої реакційної суміші додавали Бреттфос (0,027 г, 0,050 ммоль) і Бреттфос-Pd-G₃ (0,023 г, 0,025 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували аргоном протягом 5 хв, а потім нагрівали при 100 °C протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) і екстрагували ЕА (2× 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-50% ЕА у н-гексані. Отриманий продукт (0,080 г) розчиняли в діоксані (8 мл) і обробляли діоксидом кремнію PS-Thiol (0,008 г). Отриману суміш нагрівали до 100 °C протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і упарювали при зниженому тиску для видалення металевих домішок. Отриману таким чином тверду речовину потім очищали препаративною ВЕРХ (спосіб В) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,035 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 576,30 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,52 (с, 2H), 4,17 (т, J = 7,34 Гц, 4H), 4,02-4,09 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,42-2,47 (м, 2H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,09 Гц, 3H), 1,02-1,07 (м, 2H), 0,86 (дд, J = 3,18, 7,58 Гц, 2H).

Приклад 187: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (187):

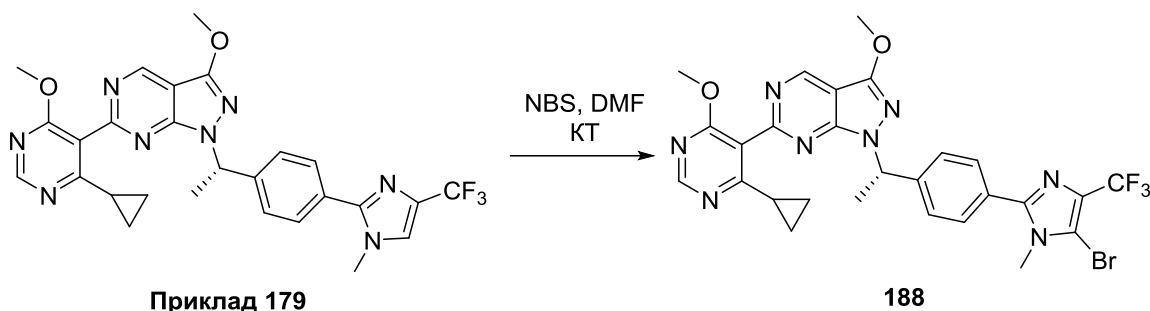


Приклад 170

187

До перемішаного розчину 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину 170 (0,200 г, 0,334 ммоль) і триметилбороксину (0,031 г, 1,00 ммоль) в діоксані (10 мл) і воді (5 мл) додавали Cs₂CO₃ (0,162 г, 0,5016 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш дегазували аргоном протягом 15 хв, а потім обробляли Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,054 г, 0,066 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 90 °C протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли ЕА (20 мл) і водою (10 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. До перемішаного розчину неочищеної сполуки (0,70 г) в діоксані (7 мл) додавали SP тіловий діоксид кремнію (0,007 г). Отриману реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку потім очищали препаративною ВЕРХ (спосіб D) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,050 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 535,15 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,47 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,69 (с, 2H), 4,05 (к, J = 6,98 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 1,60 - 1,68 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,23 Гц, 3H), 1,03-1,07 (м, 2H), 0,85 (дд, J = 3,24, 7,23 Гц, 2H).

Приклад 188: Синтез (S)-1-(1-(4-(5-бром-1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)етил)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-3-метокси-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (188):

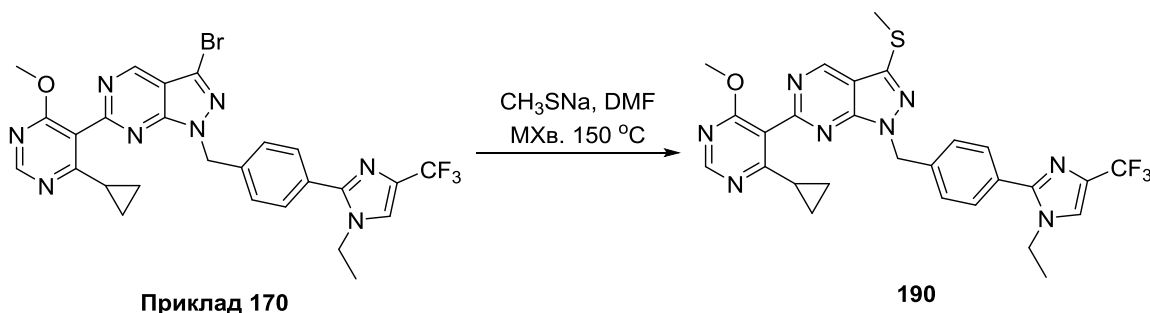


До перемішаного розчину (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-3-метокси-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину **179** (0,220 г, 0,400 ммоль) в ДМФА (4 мл) додавали NBS (0,142 г, 0,800 ммоль) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску, розбавляли водою (10 мл) і екстрагували ЕА (2 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-40% ЕА в н-гексані в якості елюента, з подальшим додатковим хіральним очищенням (спосіб А) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,035 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 629,15 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,20 (к, J = 7,17 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 1,93 (д, J = 7,34 Гц, 3H), 1,58 - 1,67 (м, 1H), 1,04 (д, J = 3,42 Гц, 2H), 0,84 (дд, J = 2,20, 7,58 Гц, 2H).

Наступні сполуки були отримані з відповідних будівельних блоків згідно зі способом, описаним для Прикладу 188:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
189		РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 631,25 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,36 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 4,01-4,07 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,25 (т, J = 7,34 Гц, 3H), 1,05 (д, J = 2,93 Гц, 2H), 0,86 (дд, J = 2,93, 7,83 Гц, 2H).

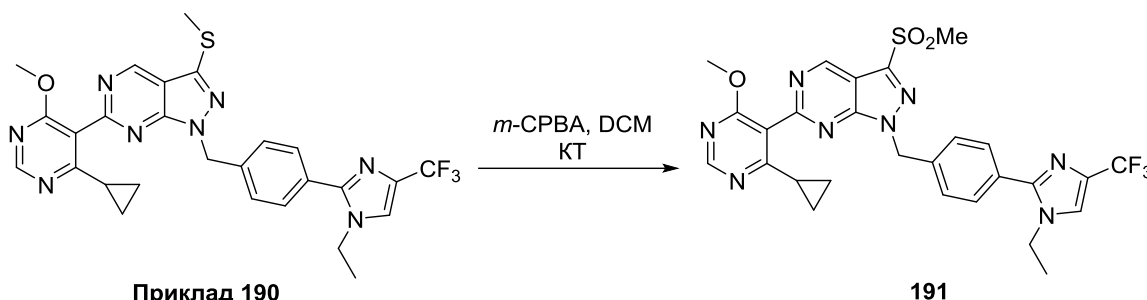
Приклад 190: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-3-(метилтіо)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (**190**):



До перемішаного розчину 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину **170** (0,200 г, 0,334 ммоль) в DMF (4 мл), додавали метантіолат натрію (0,047 г, 0,67 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш додатково нагрівали в мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розводили крижаною водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали крижаною водою (2 × 150 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-40% ЕА в н-гексані, з подальшим додатковим очищенням із

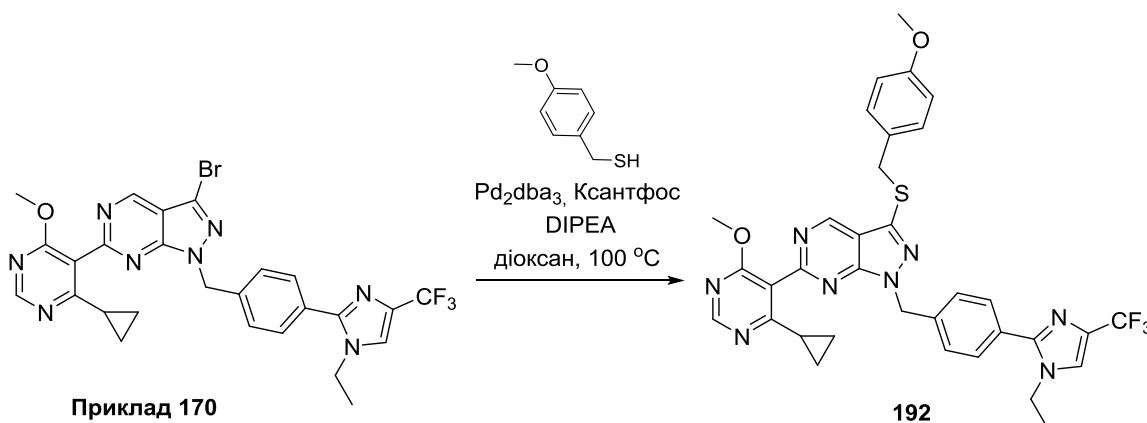
використанням препаративної ВЕРХ (спосіб В) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,025 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 567,30 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,47 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,73 (с, 2H), 4,05 (к, J = 7,34 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,64-1,71 (м, 1H), 1,29 (т, J = 7,34 Гц, 3H), 1,02-1,07 (м, 2H), 0,85 (дд, J = 3,18, 7,58 Гц, 2H).

Приклад 191: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-3-(метилсульфоніл)-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідину (191):



До охолодженого льодом розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-3-(метилтіо)-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідину 190 (0,150 г, 0,265 ммоль) в DCM (15 мл) додавали *m*-CPBA (0,182 г, 1,06 ммоль). Отриманій суміші давали нагрітися до кімнатної температури і додатково перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) і екстрагували DCM (2× 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в *n*-гексані, з подальшим повторним очищенням препаративною ВЕРХ (спосіб В) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,030 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 599,20 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,67 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 5,93 (с, 2H), 4,05 (к, J = 7,17 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 1,69-1,76 (м, 1H), 1,30 (т, J = 7,09 Гц, 3H), 1,06-1,10 (м, 2H), 0,86 (дд, J = 3,42, 7,83 Гц, 2H).

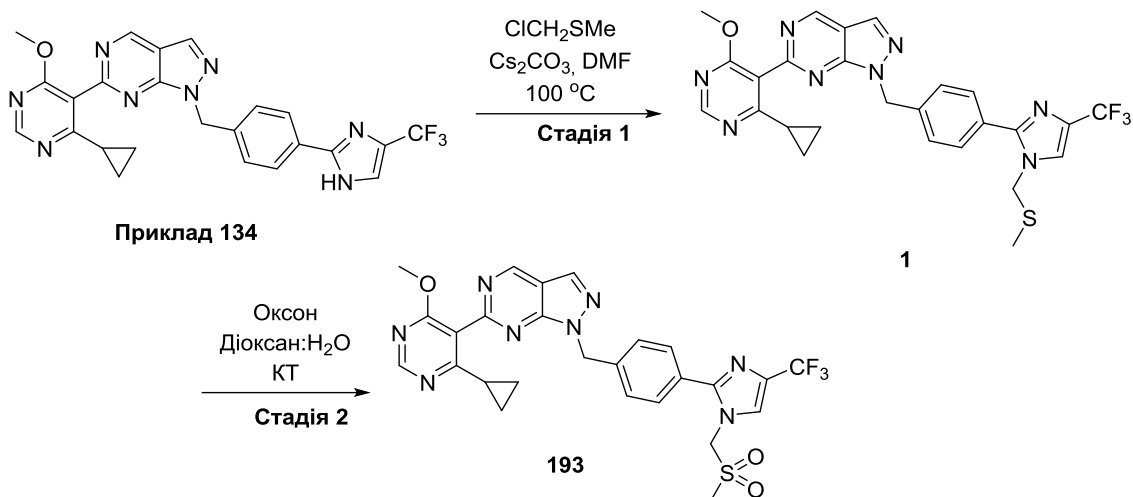
Приклад 192: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-3-((4-метоксибензил)тіо)-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідину (192):



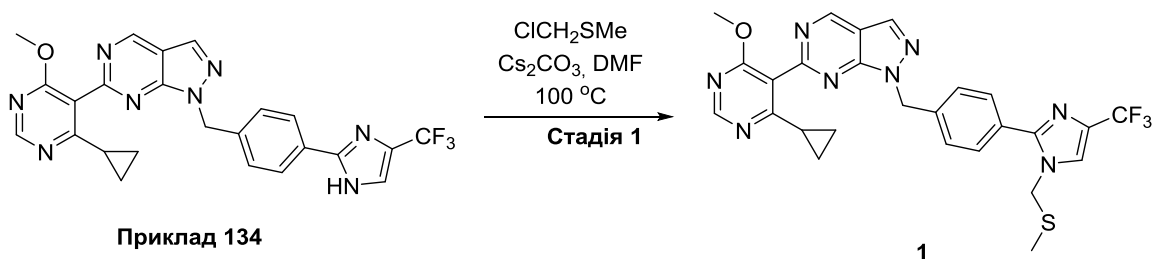
До перемішаного розчину 3-бром-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідину 170 (0,300 г, 0,501 ммоль) і (4-метоксифеніл)метантіолу (0,115 г, 0,752 ммоль) в діоксані (10 мл), додавали DIPEA (0,620 мл, 3,51 ммоль). Отриманий розчин дегазували аргонном протягом 10 хв, потім обробляли ксантфосом (0,020 г, 0,035 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (0,032 г, 0,035 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш додатково дегазували аргонном протягом 5 хв, а потім нагрівали при 100 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) і екстрагували ЕА (2× 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену

сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-30% ЕА в н-гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,300 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 673,30 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,28 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,62 (д, J = 6,85 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 7,34 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 7,34 Гц, 2H), 6,74 (д, J = 6,85 Гц, 2H), 5,74 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,03-4,11 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 1,59-1,67 (м, 1H), 1,27-1,33 (м, 3H), 1,02-1,07 (м, 2H), 0,83-0,88 (м, 2H).

Приклад 193: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-((метилсульфоніл)метил)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (193):

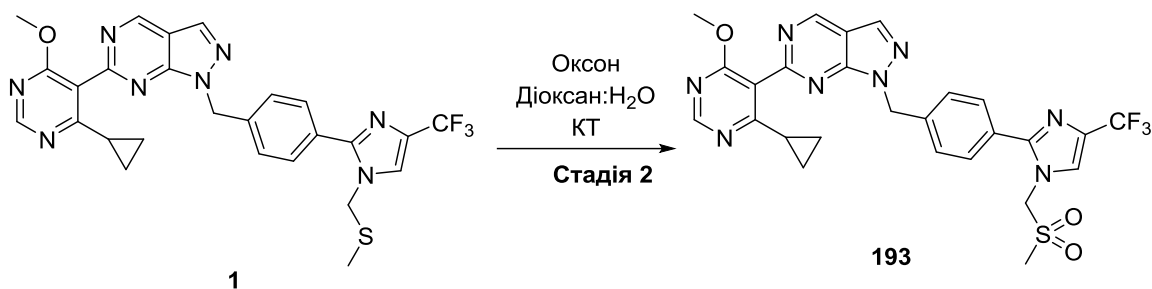


Стадія 1: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-((метилтіо)метил)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину:



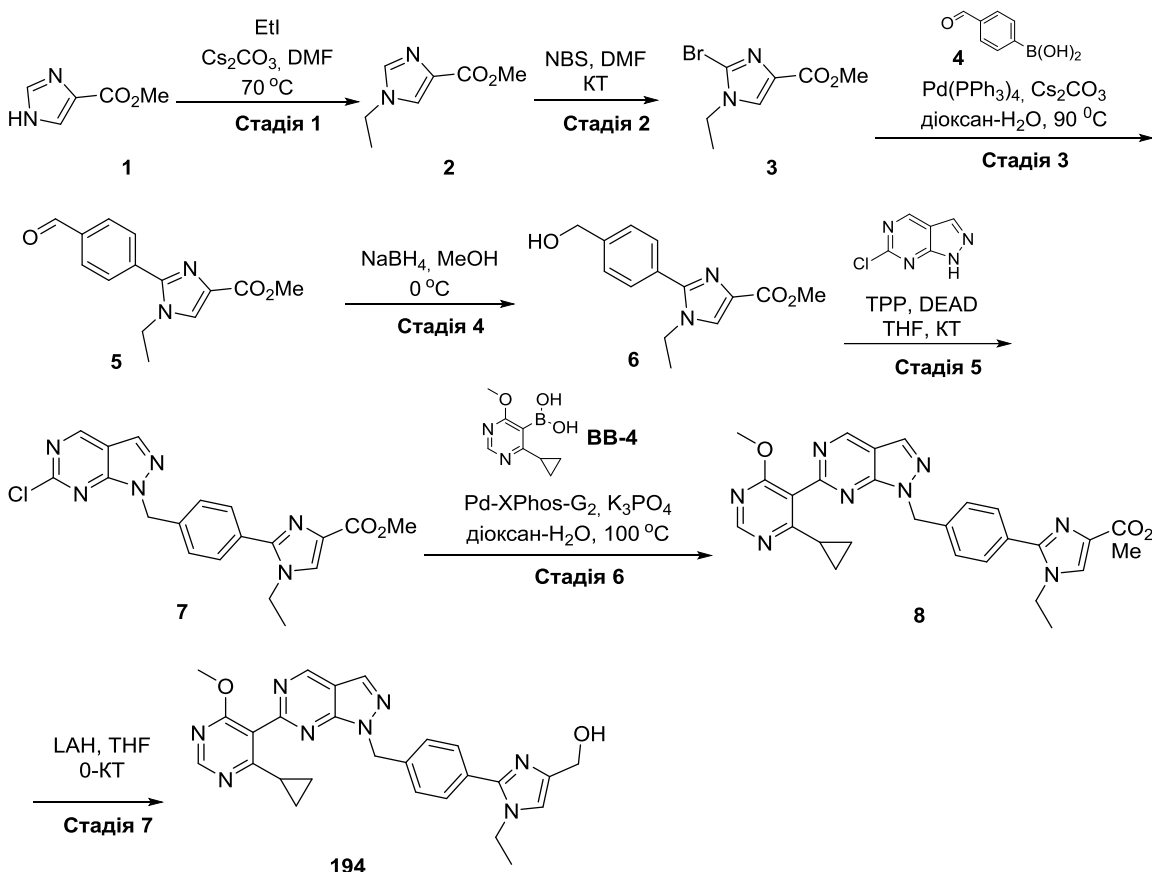
До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину 134 (0,200 г, 0,406 ммоль) і (хлорметил(метил)сульфану (0,078 г, 0,813 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали карбонат цезію (0,397 г, 1,219 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли крижаною водою (100 мл) і екстрагували ЕА (2× 100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали крижаною водою (3 x 100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (спосіб В) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,080 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 553,20 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 5,78 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,61-1,69 (м, 1H), 1,03-1,07 (м, 2H), 0,86 (д, J = 4,40 Гц, 2H).

Стадія 2: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-((метилсульфоніл)метил)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (193):

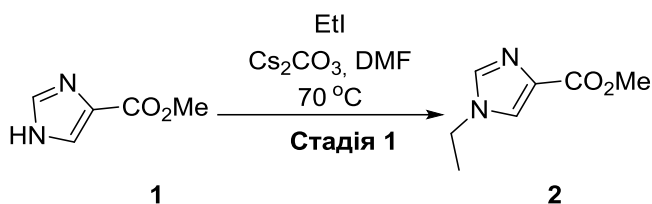


До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-((метилтіо)метил)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину **1** (0,070 г, 0,126 ммоль) в діоксані:H₂O (3:1 мл), додавали оксон (0,233 г, 0,380 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 1 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2× 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5% метанолу в DCM, а потім повторно очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (спосіб В) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,018 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 585,10 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,69 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,79 (с, 2H), 5,63 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 1,63-1,70 (м, 1H), 1,03-1,07 (м, 2H), 0,84-0,92 (м, 2H).

Приклад 194: Синтез (2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-іл)метанолу (**194**):

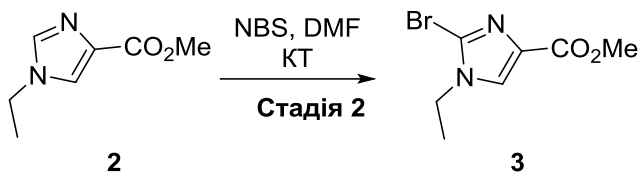


Стадія 1: Синтез метил 1-етил-1H-імідазол-4-карбоксилату:



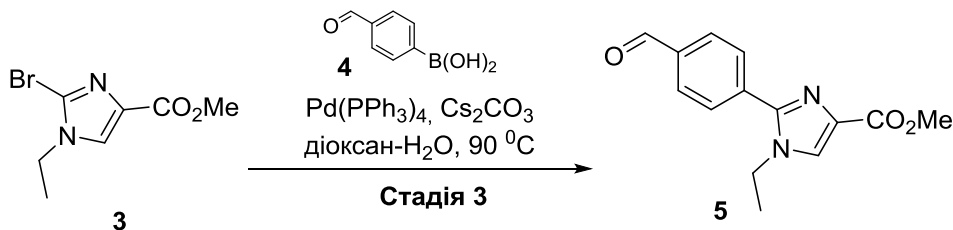
До перемішаного розчину метил 1Н-імідазол-4-карбоксилату 1 (15,0 г, 119,04 ммоль) в ДМФА (300 мл) додавали Cs_2CO_3 (96,7 г, 297,61 ммоль) і етилідодид (27,8 г, 178,56 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 12 годин, і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь шар целіту. Фільтрат упарювали при зниженому тиску і неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 20-90% ЕА в гексані в якості елюенту, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (6,0 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 4,03 (к, J = 7,15 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 1,34 (т, J = 7,23 Гц, 3H).

Стадія 2: Синтез метил-2-бром-1-етил-1H-імідазол-4-карбоксилату:



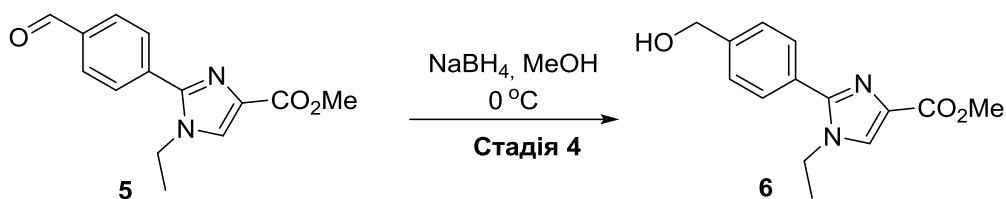
До перемішаного розчину метил 1-етил-1H-імідазол-4-карбоксилату 2 (1,50 г, 9,740 ммоль) в ДМФА (100 мл) при кімнатній температурі додавали NBS (1,73 г, 9,740 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 16 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли крижаною водою (100 мл) і екстрагували ЕА (2× 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5% метанол в DCM в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,50 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 234,95 (M+H)⁺.

Стадія 3: Синтез метил 1-етил-2 (4-формілфеніл)-1H-імідазол-4-карбоксилату:



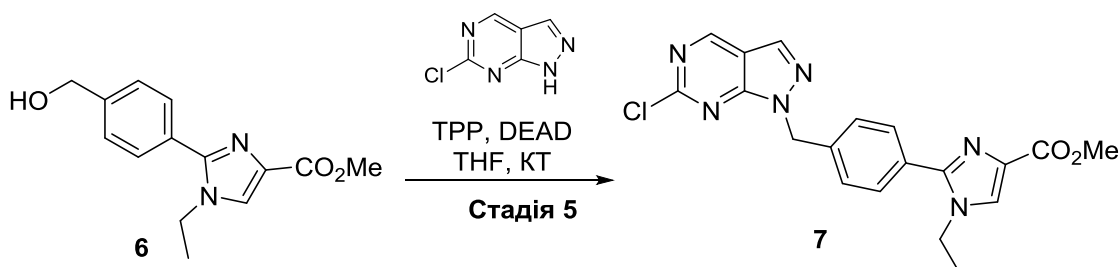
До перемішаного розчину метил 2-бром-1-етил-1H-імідазол-4-карбоксилату 3 (1,00 г, 4,291 ммоль) в діоксані:H₂O (90: 30 мл) додавали Cs₂CO₃ (3,42 г, 10,72 ммоль) і (4-формілфеніл)боронову кислоту 4 (0,77 г, 5,149 ммоль). Отриману суміш дегазували аргonom протягом 30 хв, а потім обробляли Pd(PPh₃)₄ (0,097 г, 0,085 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 90 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (50 мл) і екстрагували ЕА (2× 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 20-80% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,0 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 259 (M+H)⁺.

Стадія 4: Синтез метил 1-етил-2-(4-(гідроксиметил)феніл)-1H-імідазол-4-карбоксилату:



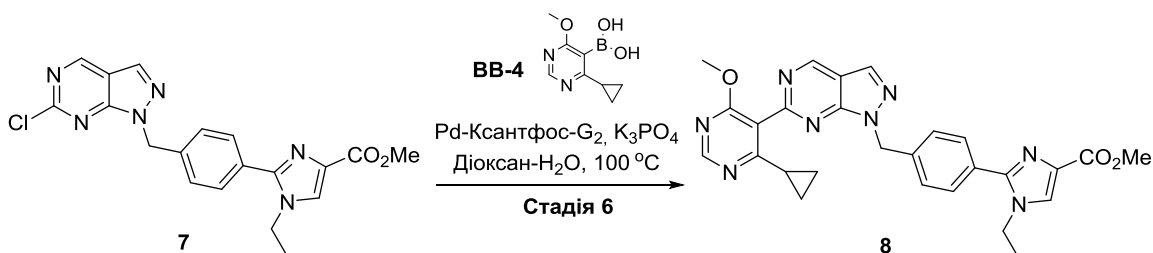
До перемішаного розчину метил 1-етил-2-(4-формілфеніл)-1H-імідазол-4-карбоксилату 5 (1,0 г, 3,875 ммоль) в метанолі (40 мл) при 0 °С додавали боргідрид натрію (0,073 г, 1,937 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хвилин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (10 мл) і упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і екстрагували ЕА (2 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,960 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 261 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,89 (с, 1H), 7,39-7,44 (м, 2H), 7,31-7,36 (м, 2H), 5,29 (т, J = 5,73 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,49 Гц, 2H), 3,82 (к, J = 6,98 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 1,12 (т, J = 7,23 Гц, 3H).

Стадія 5: Синтез метил 2-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-карбоксилату:



До перемішаного розчину метил 1-етил-2-(4-(гідроксиметил)феніл)-1H-імідазол-4-карбоксилату 6 (0,900 г, 3,461 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С додавали 6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (0,533 г, 3,461 ммоль), DEAD (0,887 г, 5,192 ммоль) і TPP (1,33 г, 5,192 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (2 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 20-70% ЕА в гексані в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,20 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 396,9 (M+H)⁺.

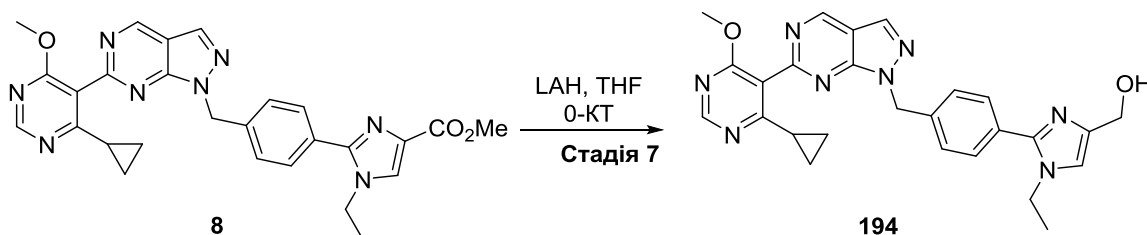
Стадія 6: Синтез метил 2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-карбоксилату:



До перемішаного розчину метил 2-(4-((6-хлор-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-карбоксилату 7 (1,2 г, 3,03 ммоль) в діоксані: Н₂О (20:4 мл) додавали К₃РО₄ (0,320 г, 1,51 ммоль) і (4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)боронову кислоту (BB-4) (1,59 г, 7,58 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували аргonom протягом 30 хв, потім обробляли Х-фос (0,288 г, 0,606 ммоль) і Х-фос-Pd-G₂ (0,118 г, 0,1515 ммоль) при кімнатній температурі. Потім суміш дегазували аргonom протягом 10 хв. Потім реакційну суміш нагрівали в закритій пробірці при 100 °С протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили Н₂О (20 мл) і екстрагували ЕА (2 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом

натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-80% ЕА в гексані в якості елюента, з подальшим упарюванням в вакуумі з отриманням проміжної сполуки 8 (1,50 г). До перемішаного розчину 8 (1,50 г) в діоксані (15 мл) додавали SP тіоловий діоксид кремнію (0,150 г). Отриману реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,20 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 511,30 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,33-7,39 (м, 4H), 5,78 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,78 (к, J = 7,01 Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 1,65 (д, J = 4,40 Гц, 1H), 1,03-1,12 (м, 5H), 0,85 (дд, J = 2,93, 4,40 Гц, 2H).

Стадія 7: Синтез (2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-іл)метанолу (194):

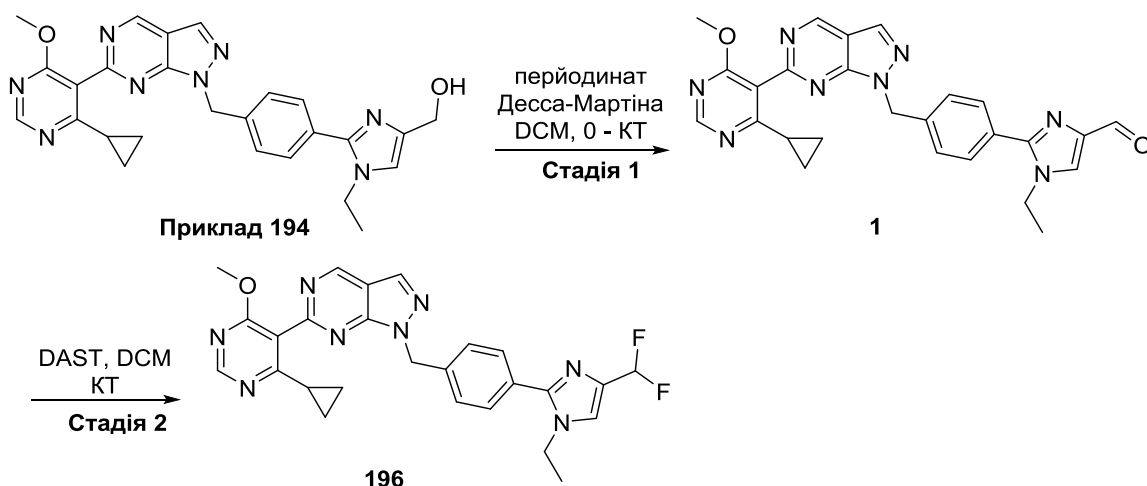


До перемішаного розчину метил 2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-карбоксилату 8 (0,070 г, 0,1372 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С повільно додавали 1,0 М розчин ЛАН в ТГФ (0,260 мл, 0,260 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином Na₂SO₄ (10 мл) і фільтрували крізь целіт. Фільтрат упарювали при зниженому тиску, і отриману неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,025 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 483,30 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,36-7,43 (м, 4H), 5,76 (с, 2H), 4,71 (т, J = 5,24 Гц, 1H), 4,14 (д, J = 4,99 Гц, 2H), 3,87-3,93 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,66 (д, J = 3,99 Гц, 1H), 1,11 (т, J = 6,98 Гц, 3H), 1,04-1,07 (м, 2H), 0,82-0,88 (м, 2H).

Наступна сполука була отримана з відповідних будівельних блоків згідно зі способом, описаним для Прикладу 194:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
195		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 497,20 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,37 (к, J = 7,65 Гц, 4H), 5,76 (с, 2H), 4,66 (т, J = 4,99 Гц, 1H), 4,12 (д, J = 5,49 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,64-1,71 (м, 2H), 1,31 (д, J = 6,98 Гц, 6H), 1,04-1,08 (м, 2H), 0,85 (д, J = 4,49 Гц, 2H).

Приклад 196: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(4-(дифторметил)-1-етил-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (196):

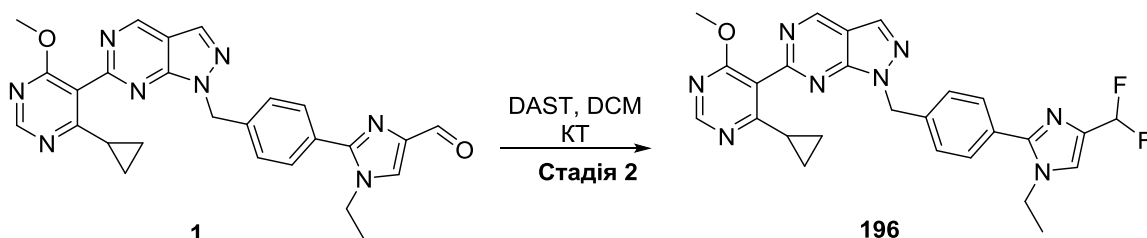


Стадія 1: Синтез 2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-карбальдегіду:



До охолодженого льодом розчину 2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-іл)метанолу (194) (0,250 г, 0,518 ммоль) в DCM (40 мл), додавали періодат Десса-Мартіна (0,330 г, 0,778 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім перемішували протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 (10 мл) і насиченим розчином тіосульфату натрію (10 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5% метанол в DCM в якості елюента, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,220 г). РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 481,30 ($M+H$)⁺; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,72 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,56 (д, $J = 7,98$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J = 8,48$ Гц, 2H), 5,79 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,86-3,93 (м, 2H), 1,31 (т, $J = 7,23$ Гц, 3H), 1,23-1,28 (м, 3H), 0,85-0,91 (м, 2H).

Стадія 2: Синтез 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(4-(дифторметил)-1-етил-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (196):



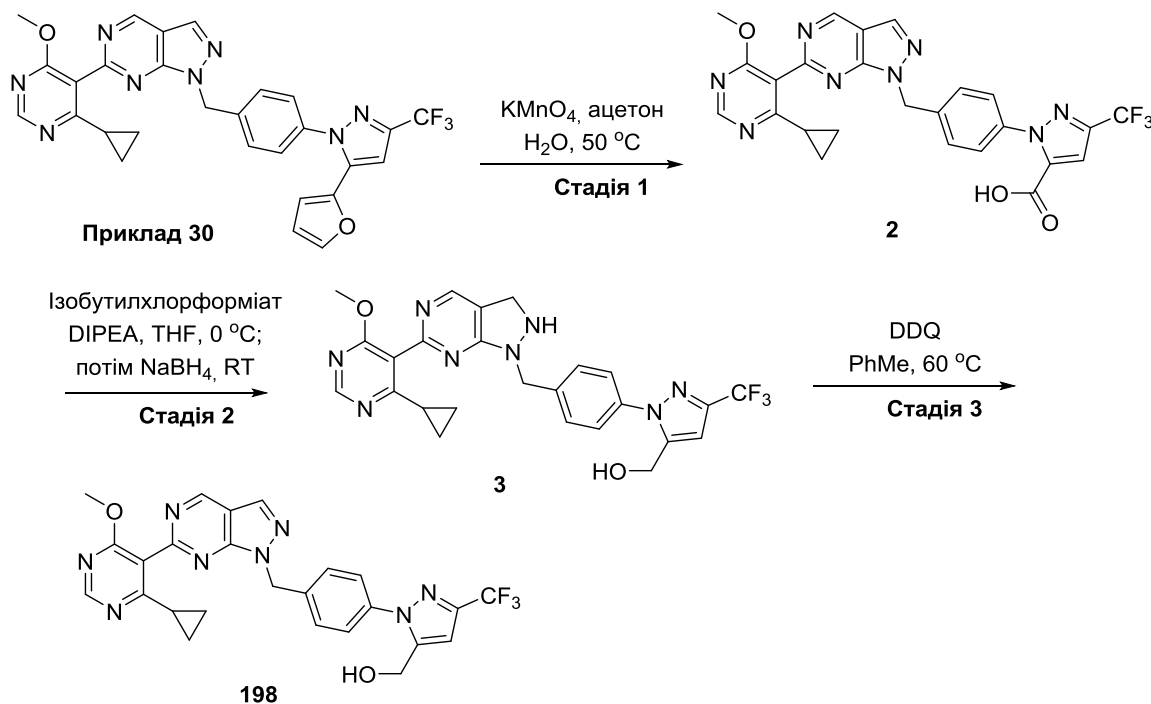
До перемішаного розчину 2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-етил-1H-імідазол-4-карбальдегіду **1** (0,200 г, 0,416 ммоль) в DCM (20 мл) додавали DAST (0,335 г, 2,08 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 2 год і за ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли насиченим розчином NaHCO_3 (20 мл) і екстрагували DCM (2 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку спочатку очищали

хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-25% ЕА в гексані в якості елюента. Отриману таким чином нечисту сполуку потім очищали препаративною ВЕРХ (спосіб В) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,035 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 503,30 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,39 (к, J = 7,99 Гц, 4H), 6,47-6,75 (м, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,86-3,90 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,66 (тд, J = 3,55, 7,58 Гц, 1H), 1,12 (т, J = 7,09 Гц, 3H), 1,03-1,08 (м, 2H), 0,84 (дд, J = 2,93, 7,34 Гц, 2H).

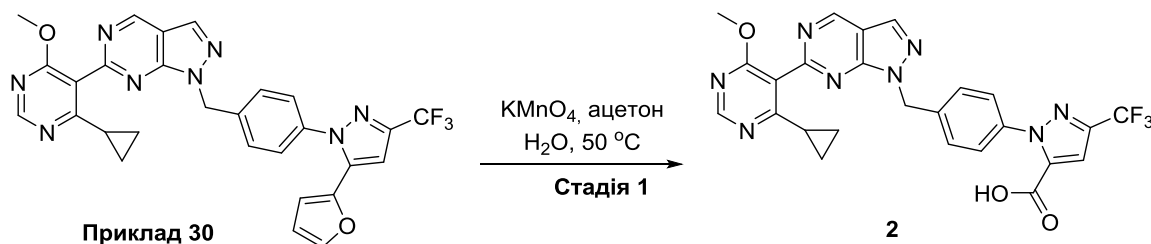
Наступні сполуки були отримані з відповідних будівельних блоків згідно зі способом, описаним для Прикладу 196:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
197		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 517,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,32-7,36 (м, 2H), 6,44-6,72 (м, 1H), 5,79 (с, 2H), 4,06 (тд, J = 6,73, 13,46 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,62-1,70 (м, 1H), 1,33 (д, J = 6,48 Гц, 6H), 1,05 (д, J = 3,49 Гц, 2H), 0,84 (дд, J = 3,24, 7,73 Гц, 2H).

Приклад 198: Синтез 1-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл)метанолу (198):



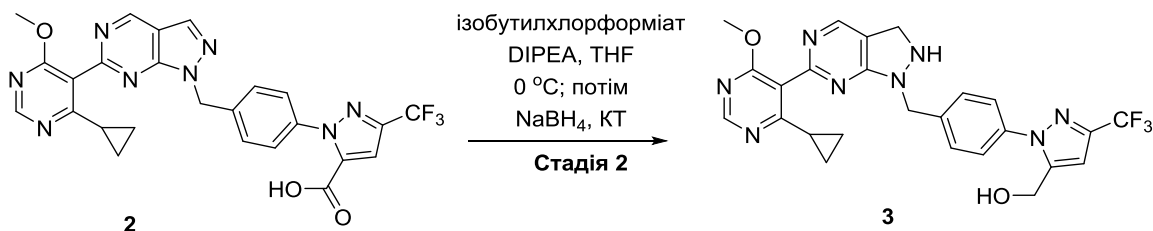
Стадія 1: Синтез 1-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл)метанолу:



До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(5-(фуран-2-іл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 30) (1,00 г, 2,25 ммоль) в ацетоні:воді (2:1, 30 мл) і додавали KMnO₄ (0,707 г, 4,48 ммоль) при кімнатній

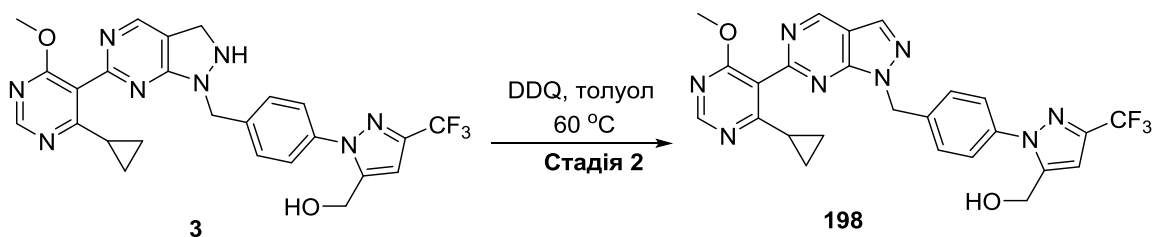
температурі. Потім реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 4 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили H₂O (50 мл). Суміш фільтрували і концентрували фільтрат при зниженому тиску. Водний шар промивали DCM (2 × 10 мл), і рН доводили до 5, використовуючи 1 н. розчин HCl. Твердий осад фільтрували, промивали водою і сушили в печі при 60 °С протягом 2 годин з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,350 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 537,30 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,38-7,52 (м, 6H), 5,80 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,65 (д, J = 3,99 Гц, 1H), 1,02-1,07 (м, 2H), 0,83-0,89 (м, 2H).

Стадія 2: Синтез (1-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-2,3-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл)метанолу:



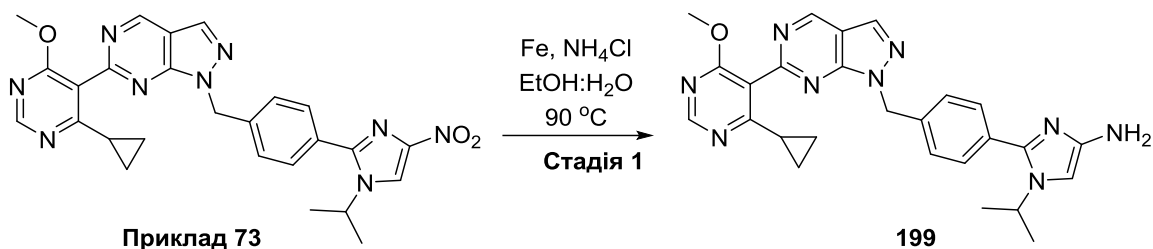
До охолодженого льодом розчину 1-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-карбонової кислоти 2 (0,300 г, 0,559 ммоль) в ТГФ (10 мл), додавали DIPEA (0,145 мл, 0,838 ммоль) і ізобутилхлорформіат (0,080 мл, 0,62 ммоль) по краплях. Отриману суміш перемішували 30 хв. До отриманої реакційної суміші додавали борогідрид натрію (0,021 г, 0,56 ммоль) однією порцією при тій самій температурі. Потім реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували ще 1 годину. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску, потім розбавляли ЕА (20 мл) і водою (20 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10% метанолом в DCM, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,050 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 525,30 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,62 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,58 (т, J = 5,38 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,49 (д, J = 5,38 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,10-2,18 (м, 1H), 0,94 - 1,05 (м, 4H).

Стадія 3: Синтез (1-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл)метанолу (198):



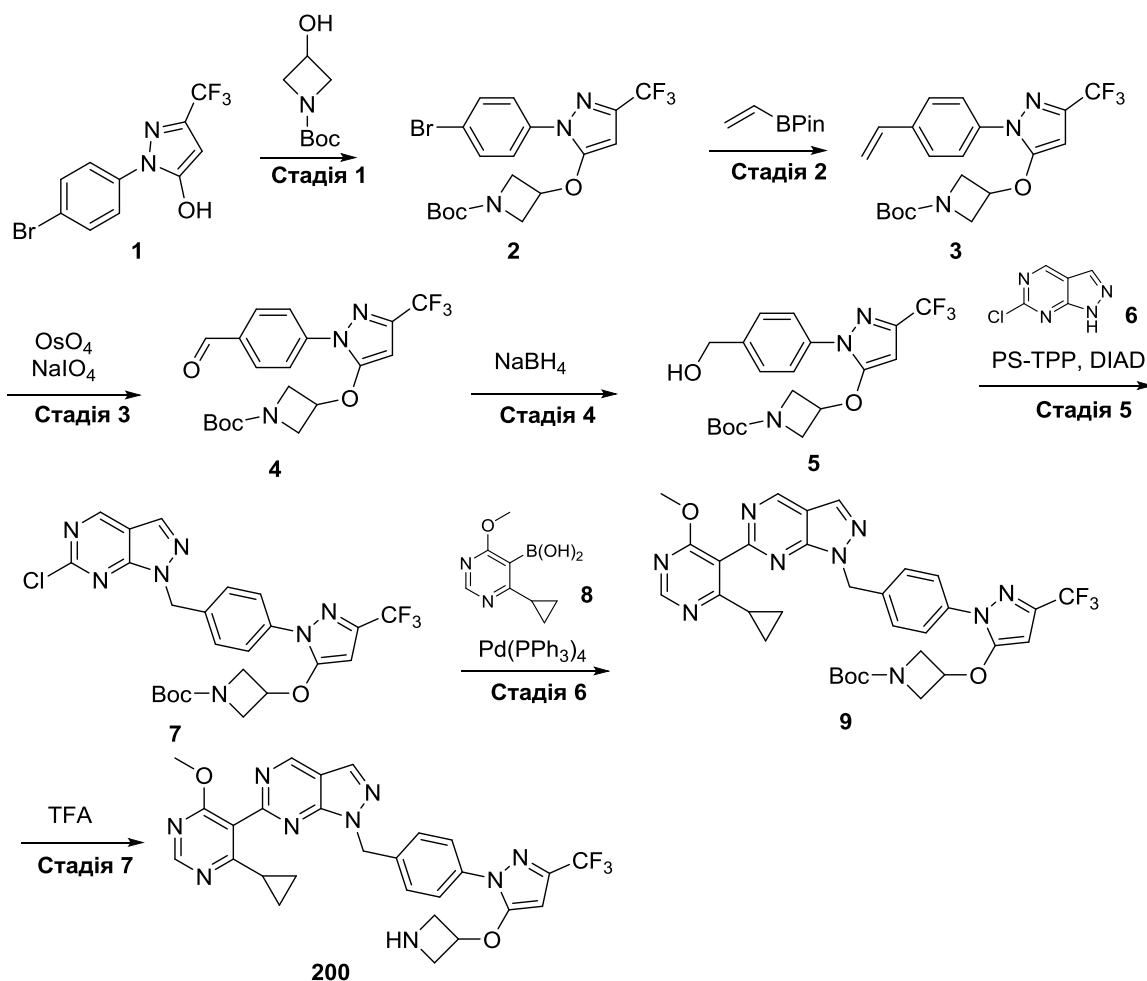
До перемішуваного розчину (1-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-2,3-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл) метанолу 3 (0,040 г, 0,076 ммоль) в толуені (4 мл), додавали DDQ (0,026 г, 0,114 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 1 години. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Очищення неочищеної сполуки хроматографією на силікагелі з використанням 0-90% ЕА в гексані в якості елюента давало нечисту сполуку, яку додатково очищали препаративною ВЕРХ (спосіб D) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,022 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 523,25 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,80 (с, 2H), 5,57 (т, J = 5,38 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 5,38 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,62 - 1,69 (м, 1H), 1,02-1,07 (м, 2H), 0,86 (дд, J = 3,18, 7,58 Гц, 2H).

Приклад 199: Синтез 2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-1-ізопропіл-1H-імідазол-4-аміну (199):



До перемішаного розчину 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-ізопропіл-4-нітро-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (Приклад 73) (0,130 г, 0,254 ммоль) в EtOH:H₂O (4:2 мл) додавали хлорид амонію (0,067 г, 1,27 ммоль) і порошок заліза (0,069 г, 1,27 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 90 °C протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали при зниженому тиску. Отриманий неочищений залишок розбавляли водою (10 мл) і екстрагували DCM (2 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-5% MeOH в DCM, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,550 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР⁺): m/z 482,05 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,49 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,48 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 7,98 Гц, 2H), 5,71 (с, 2H), 4,11-4,18 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,27 (д, J = 6,48 Гц, 6H), 1,03-1,09 (м, 3H), 0,83-0,89 (м, 2H).

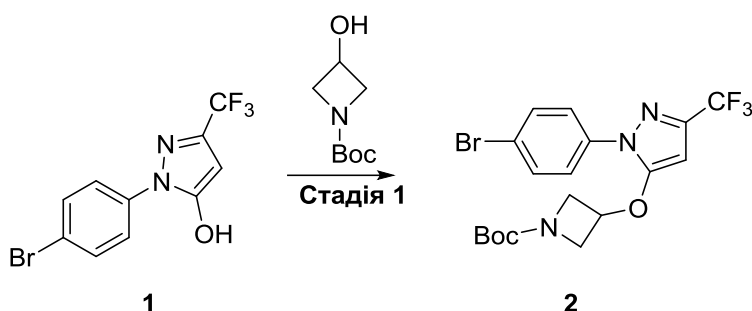
Приклад 200: Синтез 1-(4-(5-(Азетидин-3-ілокси)-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину (200):



20

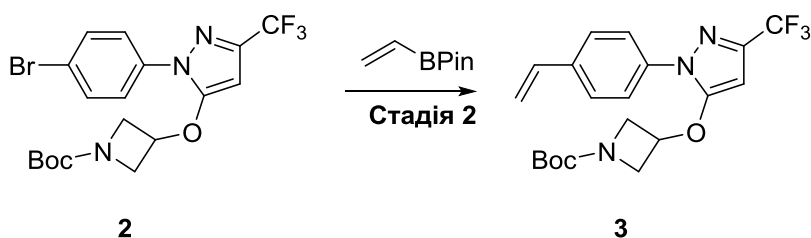
Стадія 1: Синтез трет-бутил 3-((1-(4-бромфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-

іл)окси)азетидин-1-карбоксилату:



5 До розчину 1-(4-бромфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-олу (I-39, проміжний продукт 3) (550 мг, 1,63 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С додавали трет-бутил 3-гідроксиазетидин-1-карбоксилат (339 мг, 1,96 ммоль) і PS-TPP (2,18 г, 4,52 ммоль) в одній порції. Після перемішування реакційної суміші при 0 °С протягом 10 хвилин до реакційної суміші по краплях протягом 2 хвилин додавали DIAD (495 мг, 2,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С
10 протягом 10 хв, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили водою (20 мл) і екстрагували ЕА (20 мл × 3). Органічний шар сушили над сульфатом натрію (20 г), фільтрували і упарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 50:1 до 25:1) з отриманням 420 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 462, 464 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (с, 4H), 5,74 (с, 1H), 4,94 (м, 1H), 4,31-4,39 (м, 2H), 4,04-4,19 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

15 Стадія 2: Синтез трет-бутил 3-((1-(4-вінілфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл)окси)азетидин-1-карбоксилату:

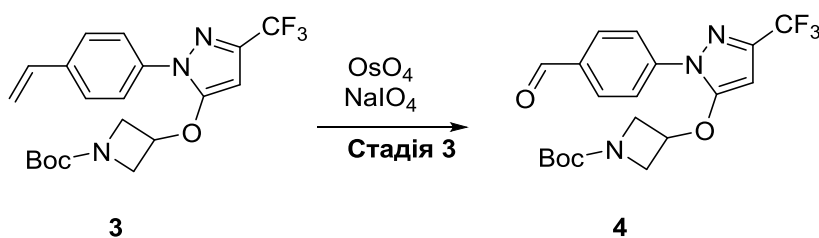


20

25 До розчину трет-бутил 3-((1-(4-бромфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл)окси)азетидин-1-карбоксилату 2 (370 мг, 0,80 ммоль) в толуені (6 мл) додавали трибутил(вініл)станнан (382 мг, 1,20 ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (92 мг, 0,08 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом ночі. Після завершення реакції, як показує аналіз РХ-МС, суміш гасили водою (10 мл) і екстрагували ЕА (15 мл × 2). Об'єднані органічні речовини сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: РЕ:ЕА = від 30:1 до 20:1) з отриманням 300 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 410 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,65 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,78 (м, 1H), 5,75-5,79 (м, 2H), 5,32 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,30-4,39 (м, 2H), 4,05-4,20 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

30

Стадія 3: Синтез трет-бутил 3-((1-(4-формілфеніл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл)окси)азетидин-1-карбоксилату:

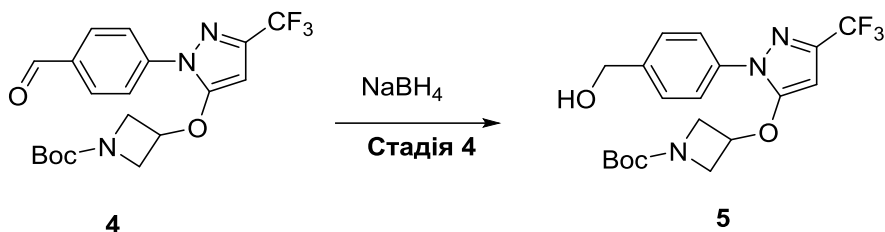


35

Сполуку синтезували відповідно до процедури отримання загального проміжного продукту I-

33. PX-МС (Спосіб А) (EIP+): m/z 434,19 (M+Na)⁺.

Стадія 4: Синтез трет-бутил 3-((1-(4-(гідроксиметил)феніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-іл)окси)азетидин-1-карбоксилату:

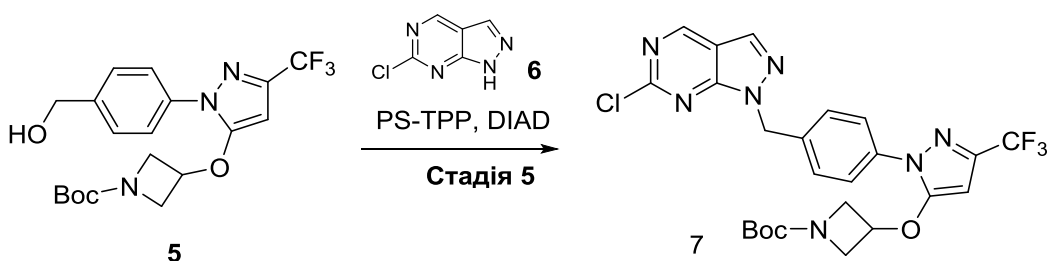


5

Сполуку синтезували відповідно до процедури отримання загального проміжного продукту I-33. PX-МС (Спосіб А) (EIP+): m/z 414 (M+Na)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,75 (с, 1H), 4,94 (м, 1H), 4,76 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,30-4,35 (м, 2H), 4,04-4,13 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

10

Стадія 5: Синтез трет-бутил 3-((1-(4-((6-хлор-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-іл)окси)азетидин-1-карбоксилату:

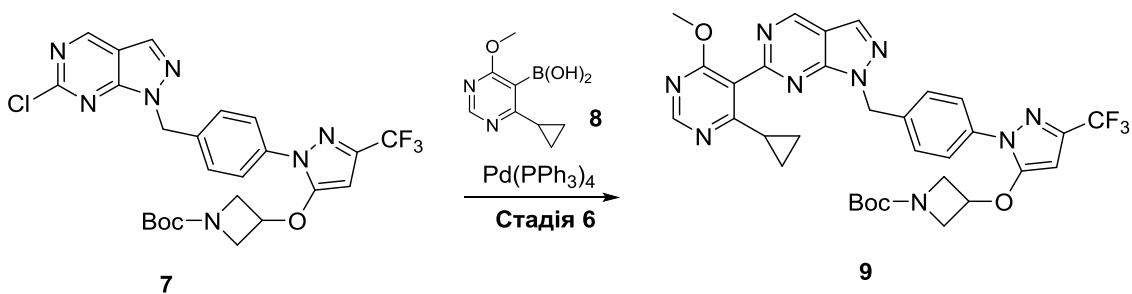


15

Сполуку синтезували відповідно до процедури отримання, описаної в Прикладі 148. PX-МС (Спосіб А) (EIP+): m/z 572,00 (M+Na)⁺.

Стадія 6: Синтез 3-((1-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-іл)окси)азетидин-1-карбоксилату:

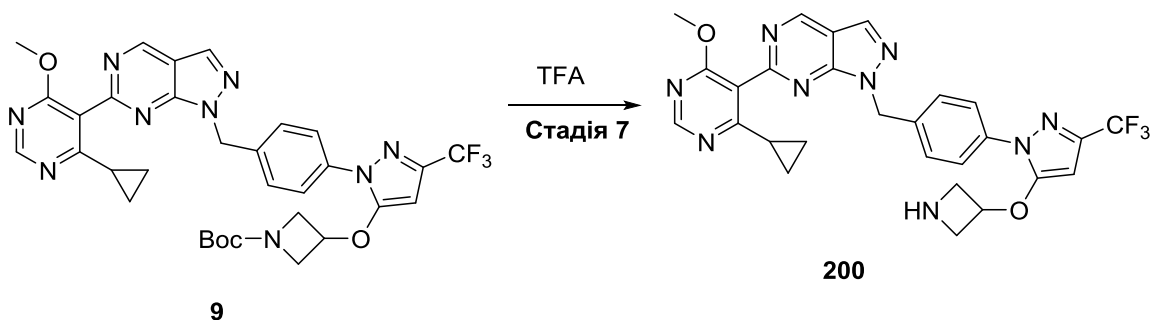
20



Сполуку синтезували відповідно до загальної експериментальної процедури 1. PX-МС (Спосіб А) (EIP+): m/z 664 (M+H)⁺.

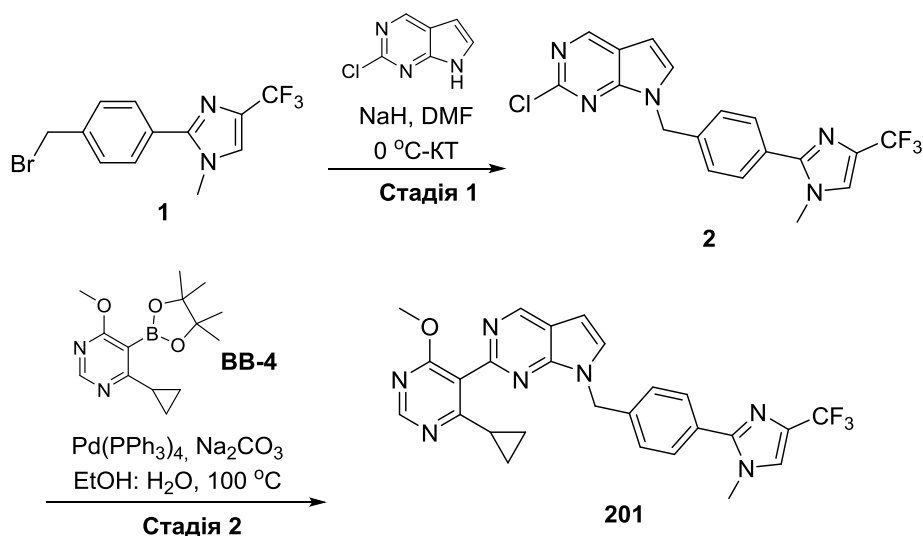
25

Стадія 7: Синтез 1-(4-(5-(Азетидин-3-ілокси)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину (200):

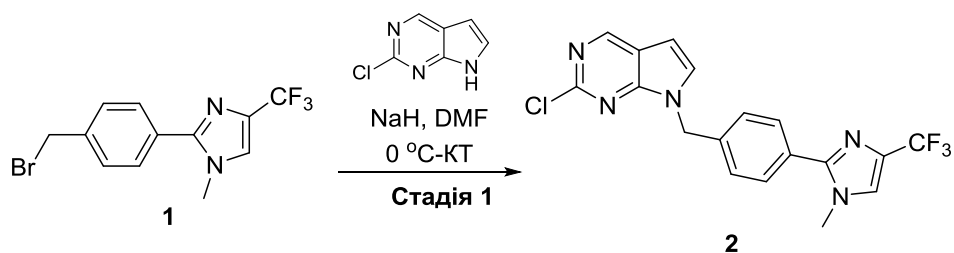


До розчину трет-бутил 3-((1-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-іл)окси)азетидин-1-карбоксилату 9 (90 мг, 0,14 ммоль) в DCM (10 мл) і ТФО (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, суміш гасили водою (10 мл) і доводили рН до 8 за допомогою розчину карбонату натрію. Суміш екстрагували DCM (10 мл x 3), і органічний шар сушили над сульфатом натрію (30 г), фільтрували і упарювали. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (спосіб А), отримуючи 24,6 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 564 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 9,40 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,06 (с, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,12 (м, 1H), 3,95-4,02 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,65-3,71 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,09-1,19 (м, 2H), 0,85-0,92 (м, 2H).

Приклад 201: Синтез 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (201):

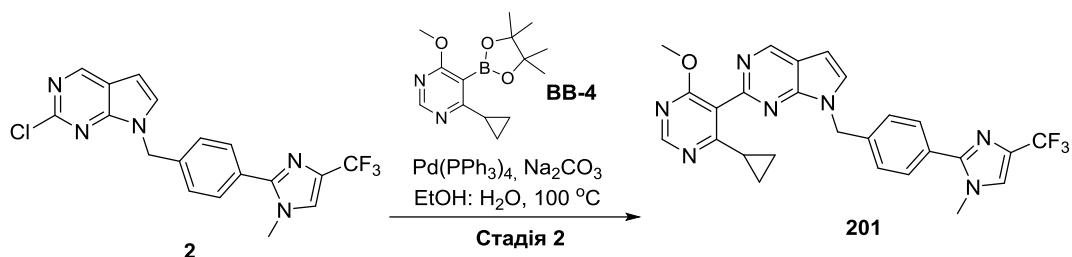


Стадія 1: Синтез 2-хлор-7-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину:



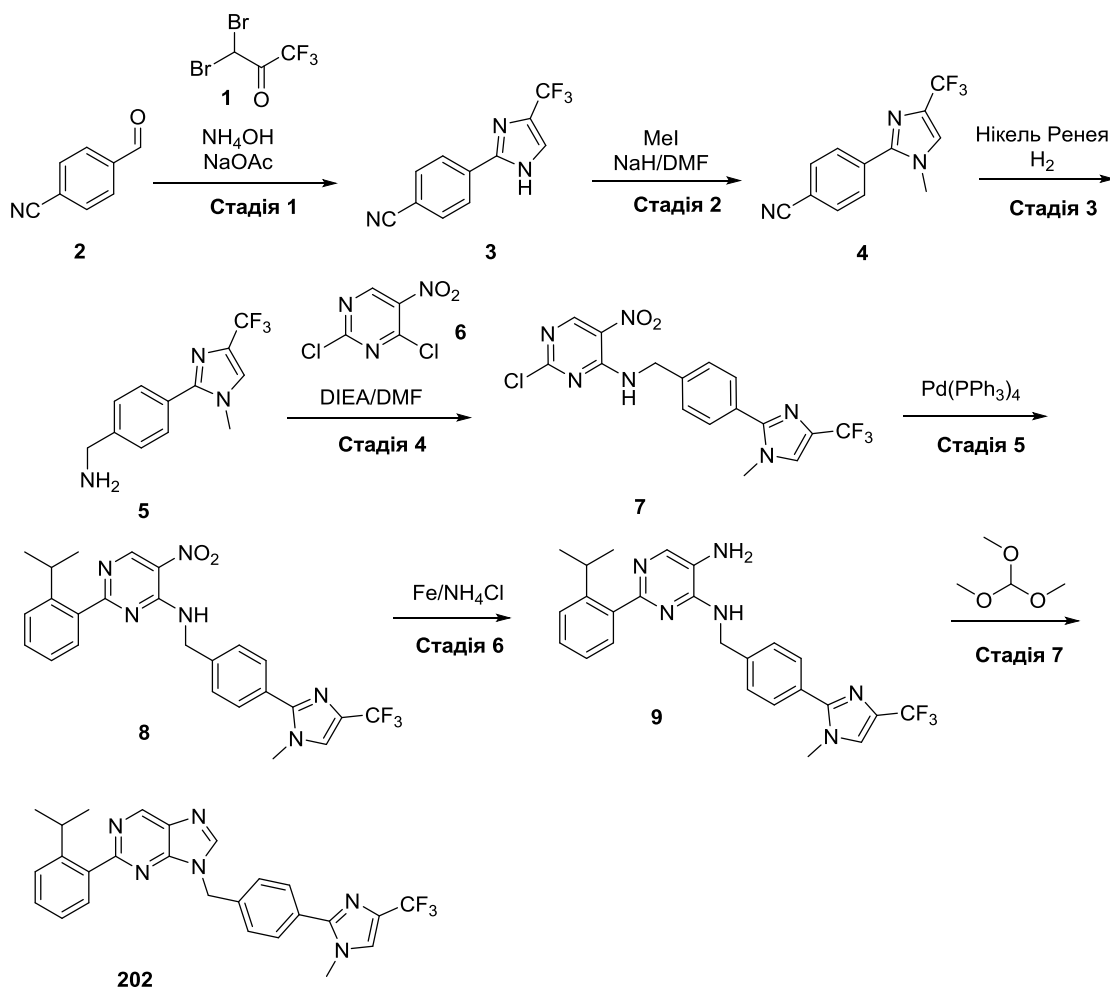
До охолодженого льодом розчину 2-хлор-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (0,140 г, 0,914 ммоль) в ДМФА (5 мл) додавали 60% дисперсію гідриду натрію в маслі (0,073 г, 1,83 ммоль) порціями. Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин і потім обробляли 2-(4-(бромметил)феніл)-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазолом 1 (0,292 г, 0,914 ммоль). Суміш додатково перемішували в протягом 2 годин при кімнатній температурі. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили крижаною водою (10 мл) і екстрагували ЕА (2x 25 мл). Об'єднаний органічний шар промивали холодною водою (10 мл) і сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 30-50% ЕА в н-гексані, з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,260 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 391,90 (M+H)⁺.

Стадія 2: Синтез 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (201):

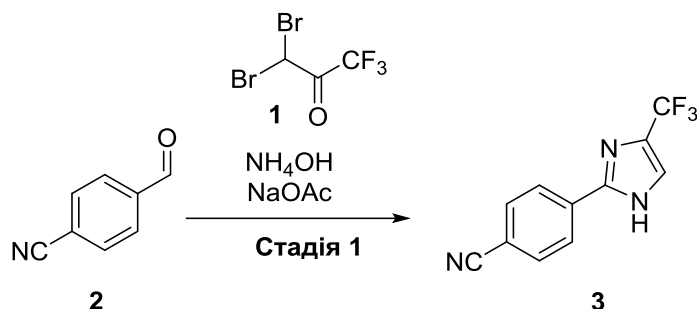


До перемішаного розчину 4-циклопропіл-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піримідину ВВ-4 (0,243 г, 0,880 ммоль) і 2-хлор-7-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину 2 (0,230 г, 0,587 ммоль) в етанолі:Н₂O (10:2 мл) додавали Na₂CO₃ (0,186 г, 1,76 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували аргonom протягом 10 хв, а потім обробляли Pd(PPh₃)₄ (0,034 г, 0,029 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш додатково дегазували аргonom протягом 5 хв, а потім нагрівали в мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 2 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш розбавляли ЕА (25 мл) і фільтрували крізь шар целіту. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-50% ЕА в н-гексані, з подальшим повторним очищенням препаративною ВЕРХ (спосіб В) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,032 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 506,15 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85 (д, J = 3,42 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,76 (д, J = 3,42 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 1,60-1,66 (м, 1H), 1,00-1,04 (м, 2H), 0,81 (дд, J = 3,18, 7,58 Гц, 2H).

Приклад 202: Загальна методика синтезу імідазолпіримідинів. Отримання 2-(2-ізопропілфеніл)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-9H-пурину (202):

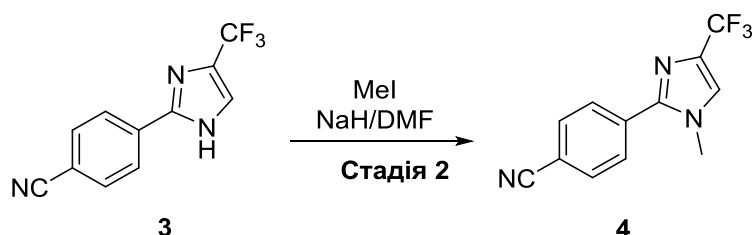


Стадія 1: Синтез 4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензонітрилу:



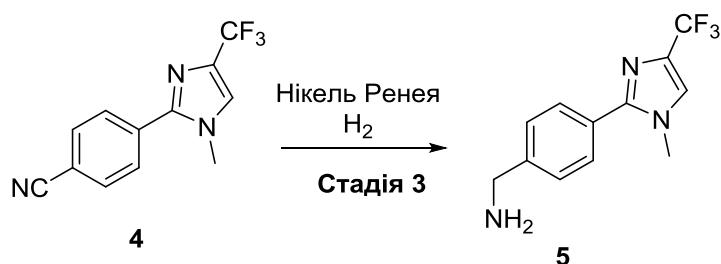
Суміш 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-ону 1 (3,06 г, 11,3 ммоль) і NaOAc (0,93 г, 11,3 ммоль) у воді (3 мл) перемішували при 100 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім до реакційної суміші додавали суміш 4-формілбензонітрилу 2 (1,5 г, 11,3 ммоль) в метанолі (50 мл) і NH₄OH (10 мл). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, а потім при 100 °С протягом 2 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили водою (100 мл), а потім екстрагували ЕА (100 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄ (30 г), фільтрували і упарювали досуха, отримуючи неочищений продукт, який очищали хроматографією (елюент: ЕА/н-Гекс = 1: 10 до 1: 5) з отриманням 1,5 г зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 238 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,55 (уш. с, 1H), 8,14 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,97 (д, J = 8,1 Гц, 1H).

Стадія 2: Синтез 4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензонітрилу:



До розчину 4-(4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензонітрилу 3 (1,37 г, 5,8 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С додавали NaH (290 мг, 7,25 ммоль) порційно протягом 2 хв. Після додавання отриману суспензію перемішували при 0 °С протягом 1 години. Потім по краплях протягом 2 хвилин додавали MeI (1,03 г, 7,25 ммоль) і суміш перемішували при 0 °С протягом додаткових 2,5 годин. Потім реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl (30 мл) і екстрагували ЕА (50 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄ (30 г), фільтрували та упарювали досуха. Залишок очищали колонковою хроматографією (елюент: ЕА/н-Гекс = 1: 10 до 1: 5) з отриманням 700 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 252 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,76-7,83 (м, 4H), 7,38 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

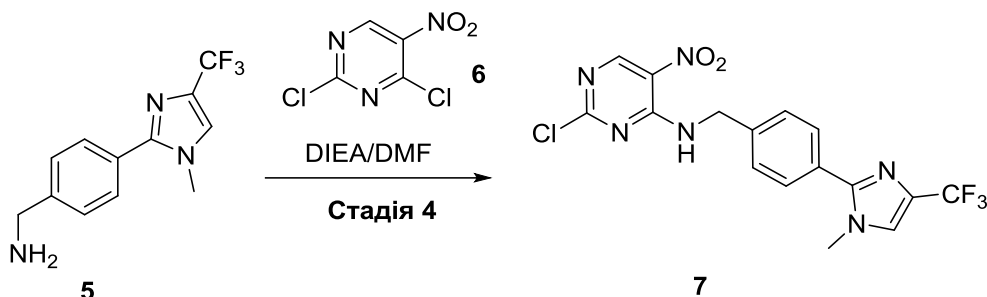
Стадія 3: Синтез 4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанаміну:



Суспензію 4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензонітрилу 4 (2,5 г, 9,9 ммоль) і Ні Ренея (2 г, волога тверда речовина) в ЕА (100 мл) і NH₃·H₂O (0,5 мл) гідрували з використанням балонного H₂ (1 атм). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній

температурі протягом 2,5 годин суспензію фільтрували крізь шар целіту. Осад на фільтрі промивали ЕА (10 мл) і фільтрат упарювали насухо, отримуючи 2,5 г неочищеної зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 256 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,77 (с, 3H).

5 Стадія 4: Синтез 2-Хлор-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-5-нітропіримідин-4-аміну:

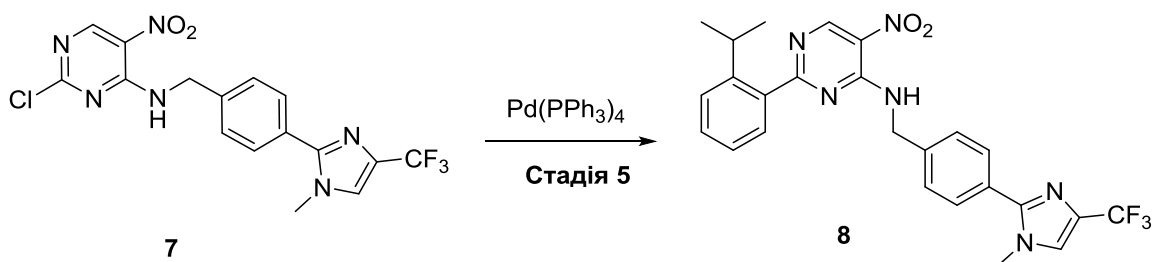


10 Суміш (4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)феніл)метанаміну 5 (0,87 г, 3,4 ммоль), 2,4-дихлор-5-нітропіримідину 6 (0,66 г, 3,4 ммоль) і DIEA (0,88 г, 6,8 ммоль) в ДМФА (12 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім суміш гасили водою і екстрагували ЕА (50 мл × 3). Об'єднаний органічний шар промивали водою (30 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ (30 г), фільтрували і упарювали в вакуумі. Залишок очищали

15 хроматографією на силікагелі (елюент: ЕА: н-Гекс = від 1:20 до 1:4) з отриманням 480 мг зазначеної в заголовку сполуки. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,09 (с, 1H), 8,74 (уш. с, 1H), 7,66 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,33 (с, 1H), 4,91 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H).

Стадія 5: Синтез 2-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-5-нітропіримідин-4-аміну:

20

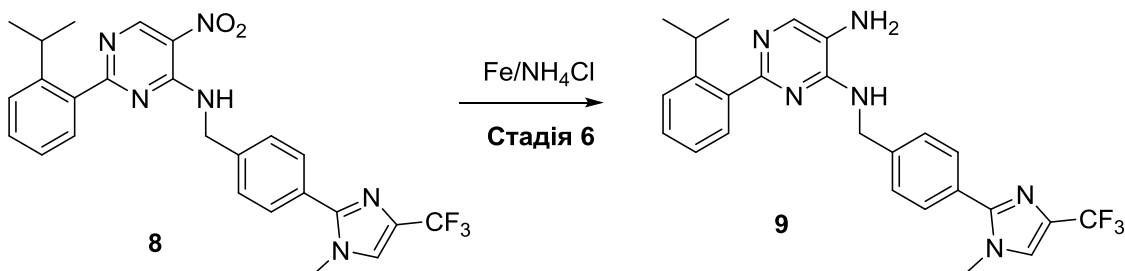


Суміш 2-хлор-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-5-нітропіримідин-4-аміну 7 (0,30 г, 0,74 ммоль), K₃PO₄ (0,47 г, 2,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (121 мг, 20 мол.%) і (2-ізопропілфеніл)боронової кислоти (0,24 г, 1,5 ммоль) в DME (18 мл) перемішували при 80 °C

25 протягом 3 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою (20 мл), а потім екстрагували ЕА (50 мл × 3). Об'єднаний органічний шар сушили безводним Na₂SO₄ (20 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: ЕА:н-Гекс = від 1:10 до 1:5) з отриманням 300 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР): m/z 497 (M+H)⁺.

30

Стадія 6: Синтез 2-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)піримідин-4,5-діаміну:

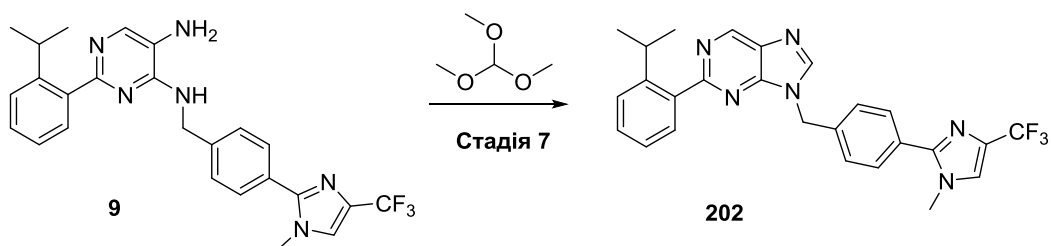


35

До розчину 2-(2-ізопропілфеніл)-N-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-5-

нітропіримідин-4-аміну 8 (0,28 г 0,56 ммоль) в EtOH (30 мл), додавали FeCl₃ (18 мг, 0,11 ммоль), N₂H₄ (1,13 г, 17,9 ммоль) і деревне вугілля (0,11 г) в атмосфері N₂. Отриману суміш перемішували при 70 °C протягом 2 годин, потім суспензію фільтрували крізь шар целіту. Осад на фільтрі промивали EA (30 мл). Фільтрат розбавляли водою (50 мл) і екстрагували EA (50 мл × 3). Об'єднаний органічний шар промивали водою (20 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄ (30 г), фільтрували і упарювали в вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: EA:n-Hex = від 1:10 до 2:1) з отриманням 330 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 467 (M+H)⁺.

Стадія 7: Синтез 2-(2-ізопропілфеніл)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-9H-пурину (202):

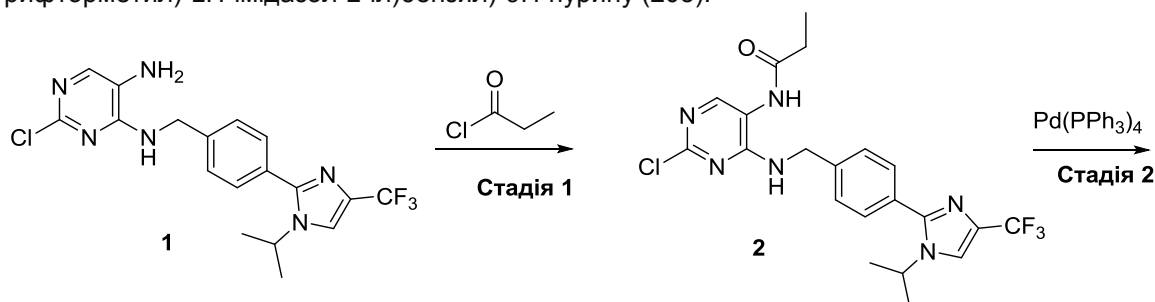


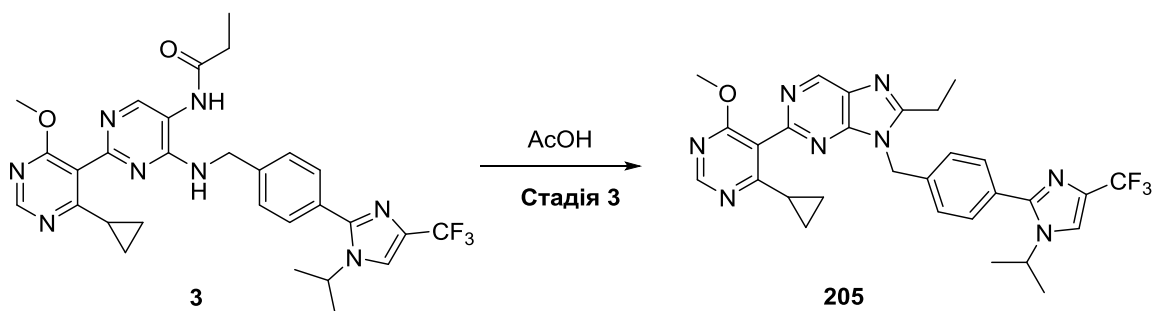
До розчину 2-(2-ізопропілфеніл)-N4-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)піримідин-4,5-діаміну 9 (60 мг, 0,13 ммоль) в діоксані (4,8 мл), додавали метансульфонову кислоту (0,30 мг, 2,5%) і триметоксиметан (1,2 мл) однією порцією. Після додавання реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 1 години. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою (10 мл) і екстрагували EA (20 мл × 3). Об'єднаний органічний шар сушили безводним Na₂SO₄ (20 г), фільтрували та упарювали в вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (спосіб А) з отриманням 28 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 477 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 9,18 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,64-7,68 (м, 3H), 7,53-7,56 (м, 3H), 7,40-7,48 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,37 (м, 1H), 1,16 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

Наступна сполука була отримана відповідно до загальної експериментальної процедури 202:

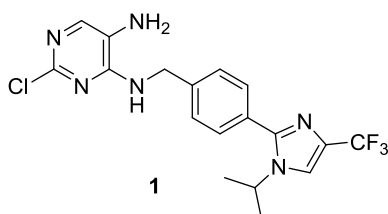
Приклад	Структура	Аналітичні дані
203		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 507 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,23 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,64-7,69 (м, 3H), 7,58 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,67 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,65 (м, 1H), 1,13-1,15 (м, 2H), 0,85-0,88 (м, 2H).
204		РХ-МС (Спосіб С) (ІЕР+): m/z 535,15 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,48-7,57 (м, 4H), 5,63 (с, 2H), 4,41 (тд, J = 6,48, 12,96 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,58-1,65 (м, 1H), 1,37 (д, J = 6,48 Гц, 6H), 1,00-1,05 (м, 2H), 0,77-0,84 (м, 2H).

Приклад 205: Отримання 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-етил-9-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-9H-пурину (205):



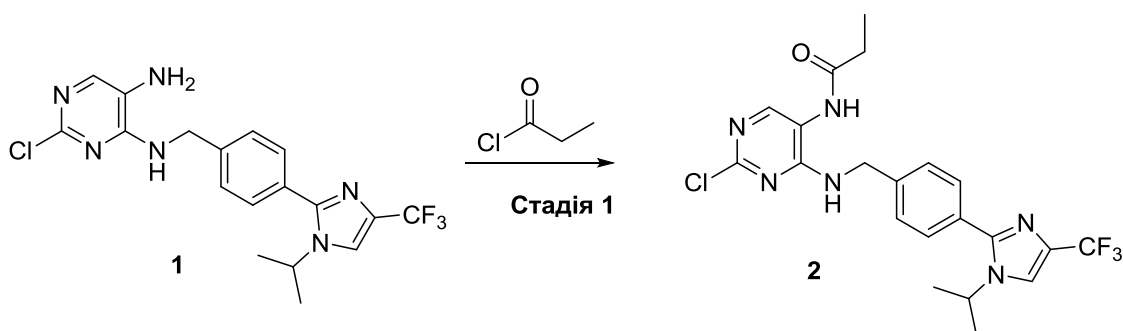


Синтез 2-хлор-N⁴-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)піримідин-4,5-діаміну:



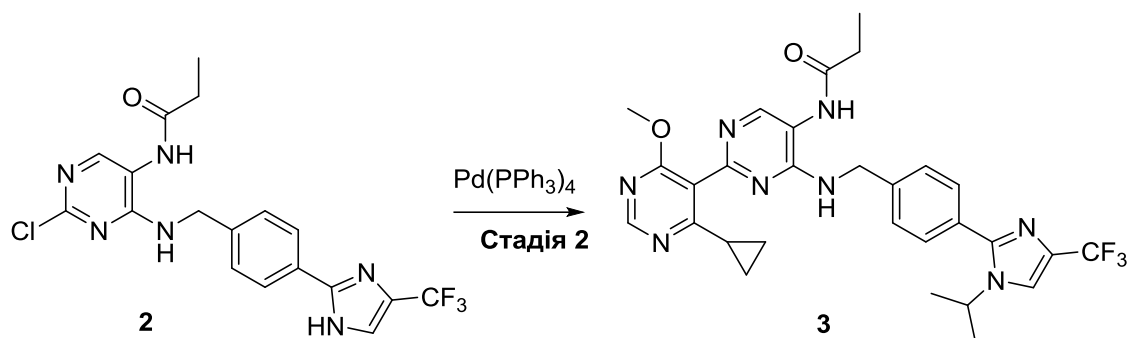
Сполуку синтезували відповідно до загальної експериментальної процедури 202. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 411 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (с, 1H), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39-7,42 (м, 3H), 5,61 (уш. с, 1H), 4,71 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,49-4,58 (м, 1H), 3,22 (уш. с, 2H), 1,45 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Стадія 1: Синтез N-(2-хлор-4-((4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)аміно)піримідин-5-іл)пропіонаміду:



До розчину 2-хлор-N⁴-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)піримідин-4,5-діаміну **1** (250 мг, 0,61 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл) по краплях протягом 2 хвилин додавали пропіонілхлорид (65 мг, 0,70 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили водним розчином NaHCO₃ (10 мл) і екстрагували ЕА (20 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = від 3:1 до 1:1), отримуючи 320 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 467 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,31-7,38 (м, 4H), 6,13 (м, 1H), 4,65 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,48 (м, 1H), 2,40 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,41-1,46 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,25 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

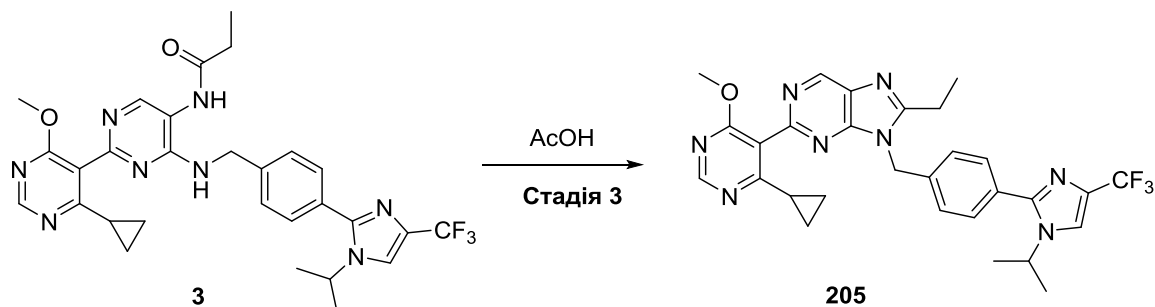
Стадія 2: Синтез N-(4'-циклопропіл-4-((4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)аміно)-6'-метокси[2,5'-біпіримідин]-5-іл)пропіонаміду:



Сполуку синтезували відповідно до загальної експериментальної процедури 1.

РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 581 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,40-7,42 (м, 6H), 6,10 (м, 1H), 4,75 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,50 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,43 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,10-2,13 (м, 1H), 1,41-1,46 (м, 6H), 1,26-1,28 (м, 4H), 0,85-0,89 (м, 2H).

Стадія 3: Синтез 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-етил-9-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-9H-пурина (205):

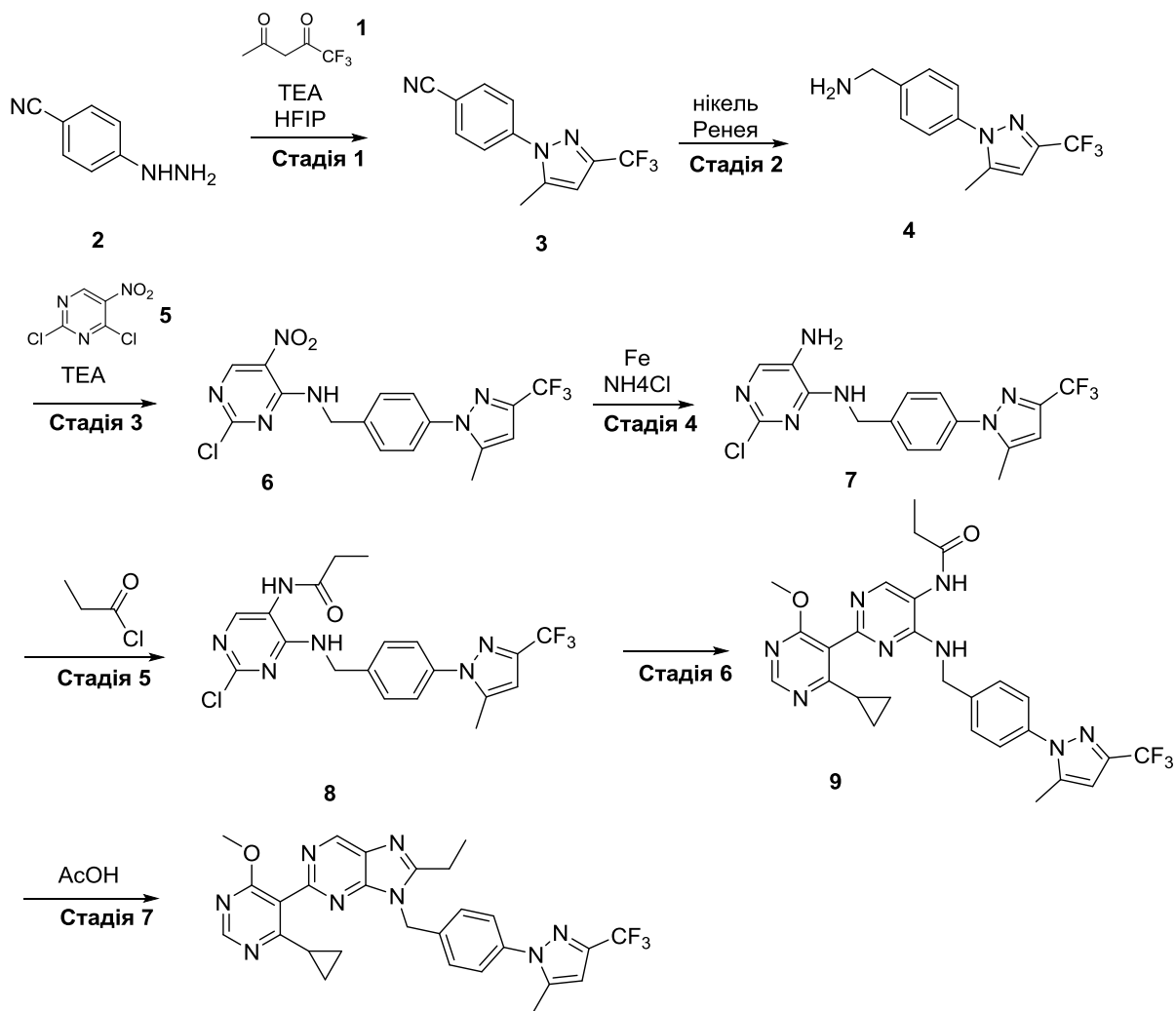


Розчин N-(4'-циклопропіл-4-((4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)аміно)-6'-метокси[2,5'-біпіримідин]-5-іл)пропіонаміду 3 (80 мг, 0,14 ммоль) в AcOH (5 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 7 годин. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакційну суміш упарювали досуха. Залишок розчиняли в ЕА (50 мл), промивали водним розчином NaHCO₃ (20 мл). Органічний шар сушили, фільтрували і упарювали, отримуючи неочищений продукт. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (спосіб А), отримуючи 57 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 563 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,67 (с, 2H), 4,52 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,03 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,38-1,44 (м, 9H), 1,10-1,18 (м, 2H), 0,84-0,92 (м, 2H).

Наступні сполуки були отримані відповідно до загальної експериментальної процедури 205:

Приклад	Структура	Аналітичні дані
206		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР ⁺): m/z 521 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,10 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,61-7,70 (м, 3H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,65 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,10-1,19 (м, 2H), 0,85-0,93 (м, 2H).
207		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР ⁺): m/z 579 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,26 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,51 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,40-7,44 (м, 3H), 5,67 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,48 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 1,65-1,70 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,20-1,30 (м, 2H), 0,85-0,89 (м, 2H).
208		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР ⁺): m/z 577 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,72 (с, 2H), 4,50 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,45 (м, 1H), 1,64-1,72 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,36 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,12-1,20 (м, 2H), 0,83-0,90 (м, 2H).

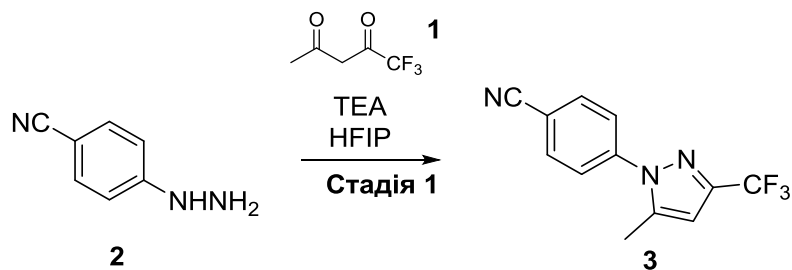
Приклад 209: Синтез 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-етил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-9H-пурину (209):



5

209

Стадія 1: Синтез 4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензонітрилу:

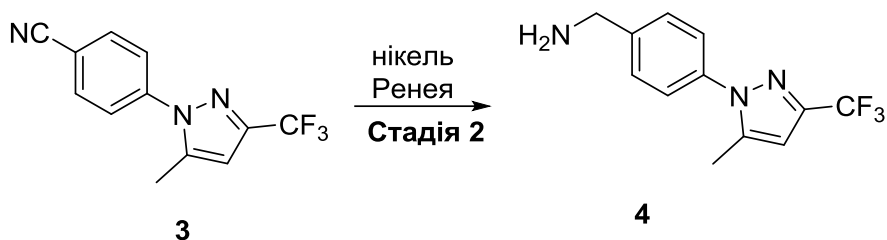


10

Сполуку синтезували відповідно до процедури отримання загального проміжного продукту I-19. PX-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 252 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,79-7,85 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,53 (с, 1H), 2,45 (с, 3H).

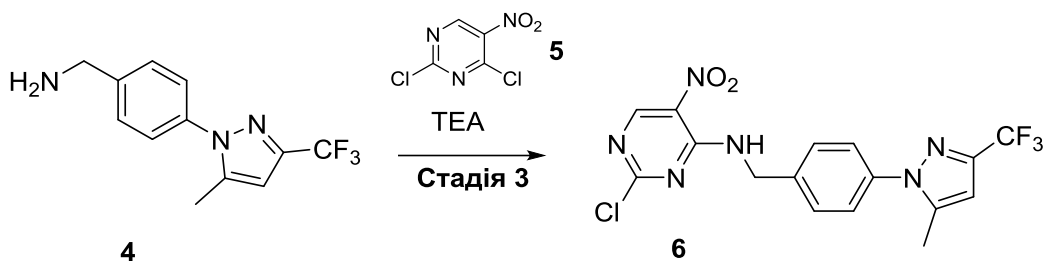
15

Стадія 2: Синтез (4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)метанаміну:



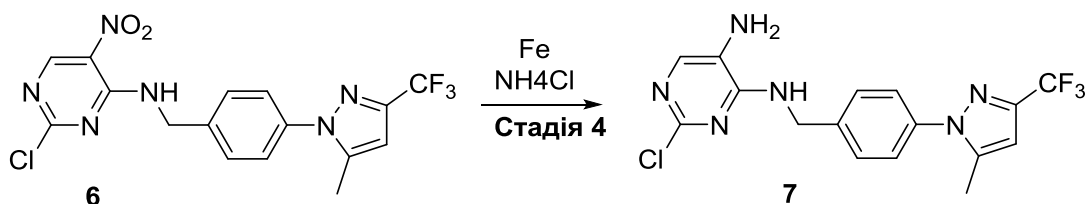
Сполуку синтезували відповідно до процедури Прикладу 202. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 256 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,47 (м, 4H), 6,46 (с, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,34 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез 2-хлор-N-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-5-нітропіримідин-4-аміну:



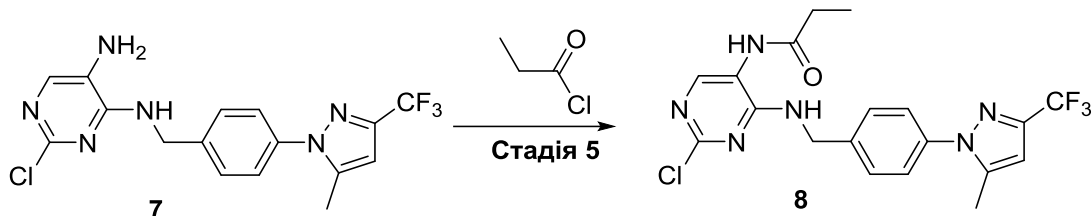
Сполуку синтезували відповідно до процедури Прикладу 202. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 413 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,10 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,45-7,53 (м, 4H), 6,48 (с, 1H), 4,91 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H).

Стадія 4: Синтез 2-хлор-N-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)піримідин-4,5-діаміну:



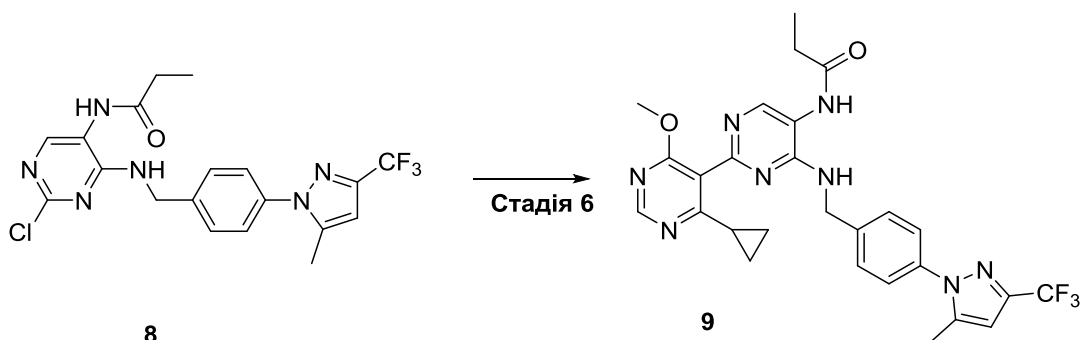
Сполуку синтезували відповідно до процедури Прикладу 202. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 383 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,65 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,43 (уш. с, 1H), 4,74 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,07 (уш. с, 2H), 2,36 (с, 3H).

Стадія 5: Синтез N-(2-хлор-4-((4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)аміно)піримідин-5-іл)пропіонаміду:



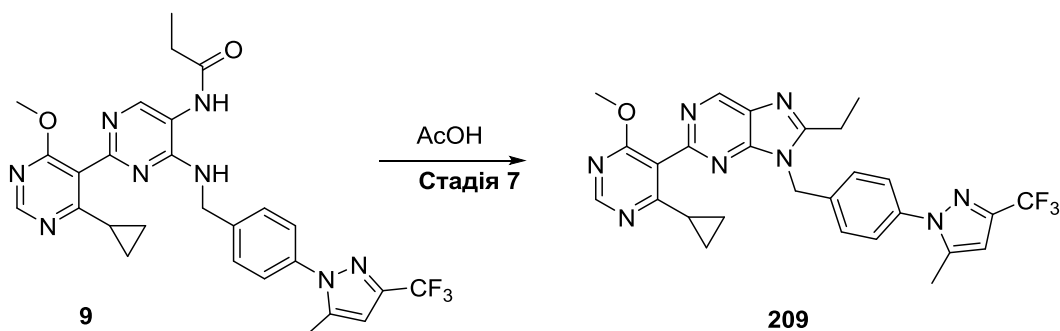
Сполуку синтезували відповідно до процедури Прикладу 205. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 439 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,23 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,59 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 2,49 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,20 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Стадія 6: Синтез N-(4'-циклопропіл-6'-метокси-4-((4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)аміно)-[2,5'-біпіримідин]-5-іл)пропіонаміду:



5 Сполуку синтезували відповідно до процедури Прикладу 205. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 553 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,53 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,57 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,52 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,24 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,03-1,10 (м, 2H), 0,78-0,92 (м, 2H).

Стадія 7: Синтез 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-етил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-9H-пурина (209):



10

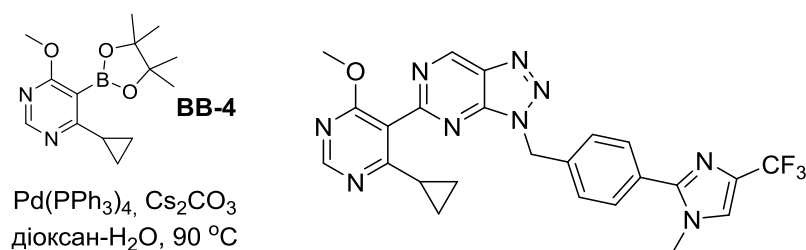
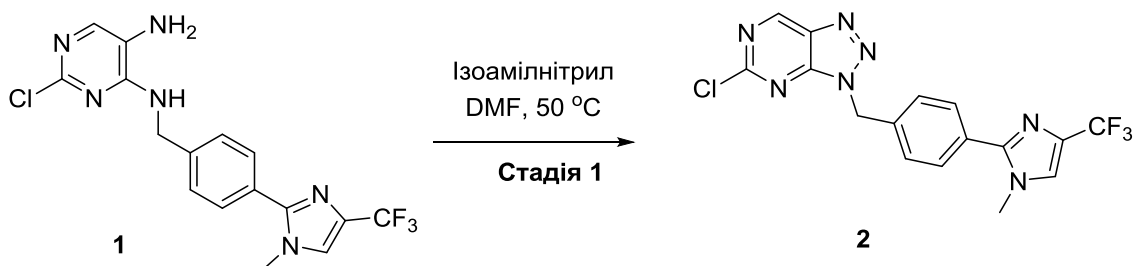
15 Сполуку синтезували відповідно до процедури Прикладу 205. РХ-МС (ІЕР+): m/z 535 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,44-7,52 (м, 4H), 6,57 (с, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,04 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,68 (м, 1H), 1,41 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,10-1,16 (м, 2H), 0,84-0,89 (м, 2H).

Наступні приклади були отримані відповідно до процедури Прикладу 209 з використанням або триметилортоформіату, або відповідних хлорангідридів:

Пр.	Структура	Аналітичні дані
210		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 507 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,23 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,57 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,62 (м, 1H), 1,10-1,18 (м, 2H), 0,85-0,91 (м, 2H).
211		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 521 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,10 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,40-7,55 (м, 4H), 6,58 (с, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,69 (м, 1H), 1,10-1,19 (м, 2H), 0,85-0,91 (м, 2H).
212		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 549 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 9,11 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,53 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,72 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,42 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,66 (м, 1H), 1,36 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,10-1,18 (м, 2H), 0,84-0,92 (м, 2H).
213		РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 547 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,13 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,44 (с, 4H), 6,48 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,99 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,29-1,33 (м, 2H), 1,1,15- 1,26 (м, 4H), 0,82-0,91 (м, 2H).

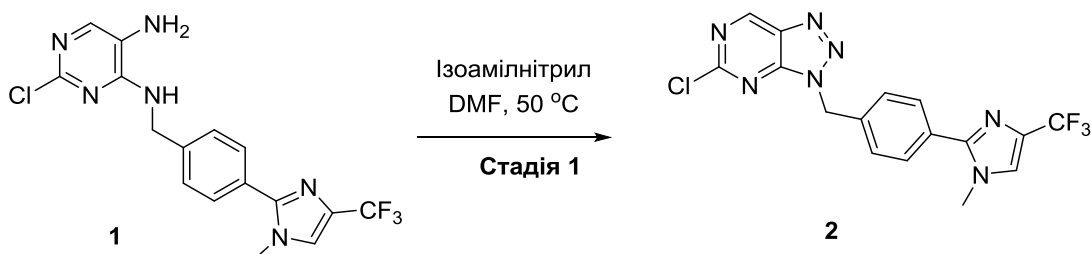
Пр.	Структура	Аналітичні дані
214		PX-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 561 (M+H) ⁺ ; ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,25 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,46 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,69 (м, 1H), 2,51-2,62 (м, 2H), 2,35-2,42 (м, 2H), 2,31 (м, 3H), 2,05-2,21 (м, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,19-1,26 (м, 2H), 0,81-0,91 (м, 2H).

Приклад 215: Синтез 5-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-3H-[1,2,3]тріазоло[4,5-d]піримідину (215):



5

Стадія 1: Синтез 5-хлор-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-3H-[1,2,3]тріазоло[4,5-d]піримідину:

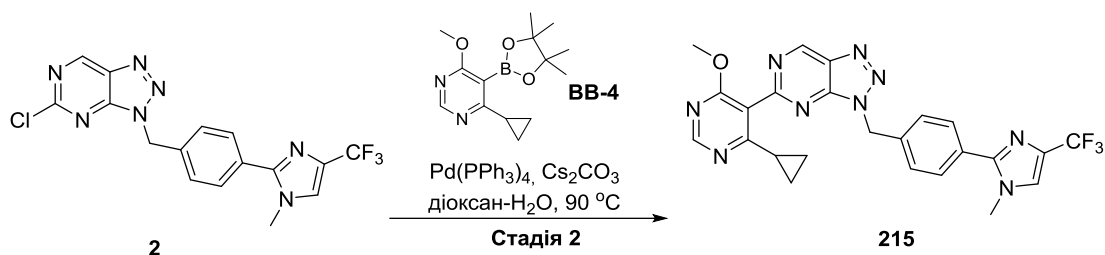


10

До перемішаного розчину 2-хлор-N⁴-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)піримідин-4,5-діаміну **1** (0,500 г, 1,31 ммоль) в ДМФА (5 мл) додавали амілінітрил (0,229 г, 1,96 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою ТШХ і РХМС. Після завершення реакційну суміш гасили насиченим розчином Na₂CO₃ (20 мл), повільно перемішували і екстрагували ЕА (2 × 10 мл). Об'єднаний органічний шар промивали крижаною водою (10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали розтиранням з діетиловим етером (20 мл), фільтрували і сушили з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,380 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 394,25 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,78 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,03 (с, 2H), 3,76 (с, 3H).

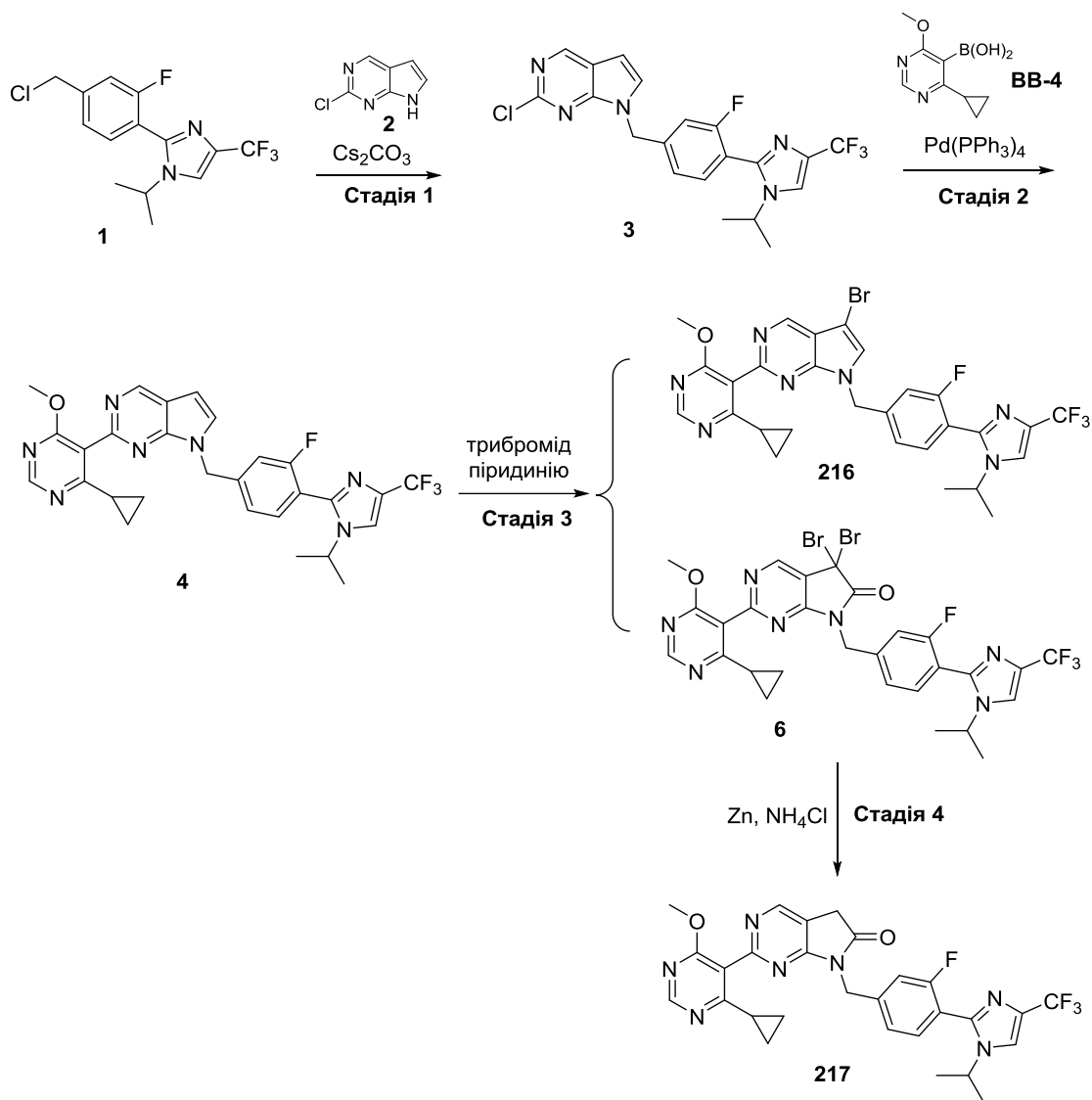
Стадія 2: Синтез 5-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-3H-[1,2,3]тріазоло[4,5-d]піримідину (215):

25



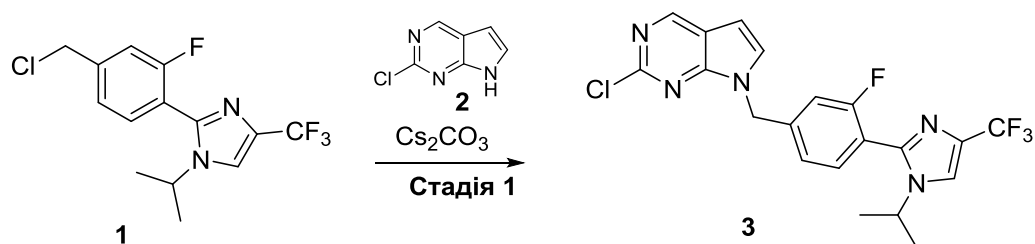
До перемішаного розчину 5-хлор-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину **2** (0,150 г, 0,380 ммоль) в діоксані:H₂O (5:1 мл) додавали карбонат цезію (0,308 г, 0,950 ммоль), 4-циклопропіл-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин **BB-4** (0,157 г, 0,571 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували аргоном протягом 10 хв, а потім обробляли Pd(PPh₃)₄ (0,065 г, 0,057 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш додатково дегазували аргоном протягом 10 хв, а потім нагрівали при 90 °C протягом 16 годин. За ходом реакції стежили за допомогою ТШХ. Після завершення реакційну суміш гасили H₂O (20 мл) і екстрагували ЕА (2 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (спосіб D) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,050 г). РХ-МС (Спосіб В) (ІЕР+): m/z 508,20 (M+N)⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,72 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 8,31 Гц, 2H), 6,09 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,69 (тд, J = 3,79, 8,07 Гц, 1H), 1,05-1,09 (м, 2H), 0,85 (дд, J = 2,93, 7,83 Гц, 2H).

Приклади **216** і **217**: Синтез 5-бром-2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (**216**) і 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-5,7-дигідро-6H-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону (**217**):



Стадія 1: Синтез 2-хлор-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину:

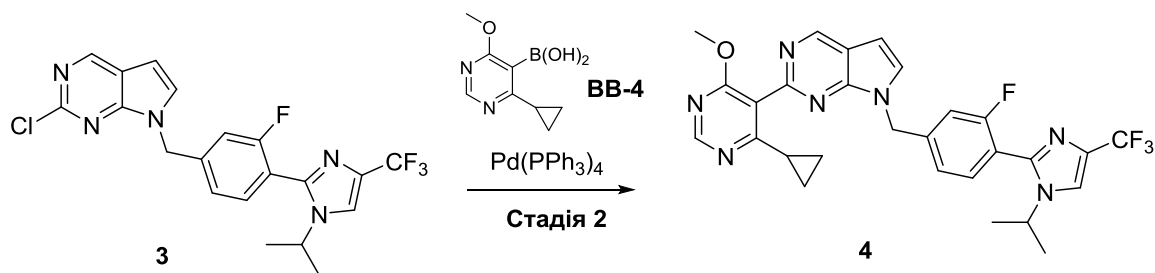
5



Сполуку синтезували відповідно до загальної процедури для синтезу загального проміжного продукту I-8. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР⁺): m/z 438 (M+H)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (с, 1H), 7,53 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,23 (м, 1H), 1,41 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

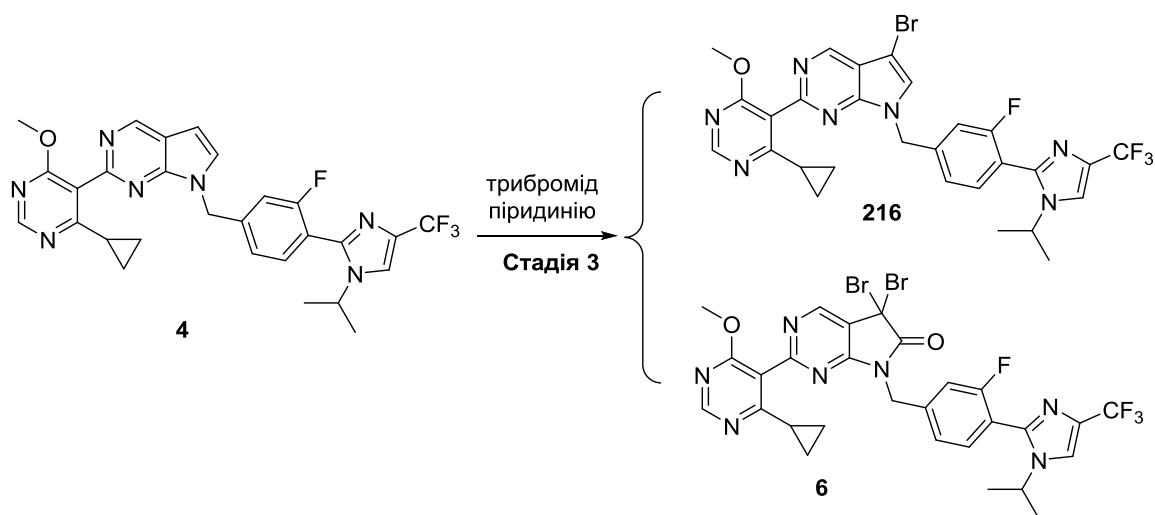
10

Стадія 2: Синтез 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину:



Сполуку синтезували відповідно до загальної експериментальної процедури 1. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 552 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,16 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,52 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,19 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,40 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,19-1,25 (м, 2H), 0,82-0,89 (м, 2H).

Стадія 2: Синтез 5,5-дибром-2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-5,7-дигідро-6H-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону (6) і 5-бром-2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (216):

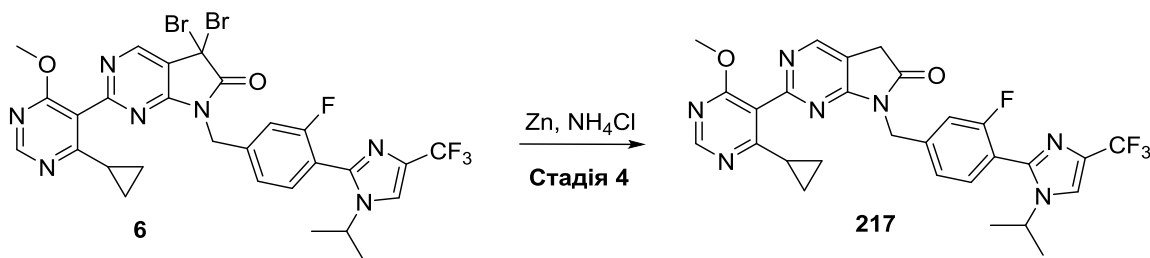


До розчину 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (60 мг, 0,11 ммоль) в АсОН (1 мл) і t-BuОН (2 мл) додавали пербромід бромід піридинію (104 мг, 0,33 ммоль) однією порцією. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакційну суміш упарювали досуха. Залишок розчиняли в ЕА (10 мл) та промивали водним розчином NaHCO₃ (10 мл). Органічний шар сушили, фільтрували та упарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (РЕ:ЕА = 2:1), отримуючи 14 мг (5-бром-2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину) 216 і 47 мг 5,5-дибром-2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-5,7-дигідро-6H-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону 6, що містить деякі домішки.

Аналітичні дані 5-бром-2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину 216: РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 630 ($M+H$)⁺; ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 9,03 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,48 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,21 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,66 (м, 1H), 1,40 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,19-1,25 (м, 2H), 0,82-0,89 (м, 2H).

Аналітичні дані 5,5-дибром-2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-5,7-дигідро-6H-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону 6. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 724,726,728 ($M+H$)⁺.

Стадія 4: Синтез 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-5,7-дигідро-6H-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону (217):



До розчину 5,5-дибром-2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(3-фтор-4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-5,7-дигідро-6H-піроло[2,3-d]піримідин-6-ону 6 (47 мг, 0,065 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) і насиченому водному розчині NH_4Cl (1,5 мл) додавали порошок Zn (65 мг, 0,26 ммоль) однією порцією. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Після завершення реакції, як показує аналіз ТШХ, реакцію гасили H_2O (1 мл) і екстрагували ЕА (3 мл $\times$ 3). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (спосіб А), отримуючи 7 мг зазначеної в заголовку сполуки. РХ-МС (Спосіб А) (ІЕР+): m/z 568 (M+H)⁺; ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,66 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,35-7,52 (м, 4H), 5,02 (с, 2H), 4,23 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,40 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,22-1,26 (м, 2H), 0,87-0,95 (м, 2H).

ПРИКЛАД 218

Аналіз на деубіквітинування активності USP1/UAF1 і тестування інгібіторів

Деякі сполуки розкриття оцінювали на активність USP1/UAF1 в аналізі убіквітину родамину, модифікованому в порівнянні з описаним раніше.

Активність деубіквітинази вимірювали з використанням убіквітин-родаміну 110 в якості субстрату. Розрив амідного зв'язку між родаміном і с-кінцевим гліцином убіквітину призводить до посилення сигналу флуоресценції. Аналіз проводили в 20 мкл загального об'єму буфера для аналізу (50 мМ Трис- HCl , pH 7,8, 0,5 мМ ЕДТА, 0,01% бичачого сироваткового альбуміну, 1 мМ DTT, 0,01% Твін-20) і 0,05 нМ ферменту USP1/UAF1. Реакцію ініціювали додаванням 150 нМ субстрату убіквітин-родамін (Boston Biochem).

Сполуки, розчинені в ДМСО, тестували в форматі доза-відповідь, починаючи з 10 мкМ.

Сполуки, зображені нижче, додавали до суміші фермент/буфер для аналізу та інкубували 10 хв. Додавали субстратну суміш, реакційну суміш зчитували в кінетичному режимі протягом 30 хв при Ex480/Em540 і будували криві відгуку IC_{50} .

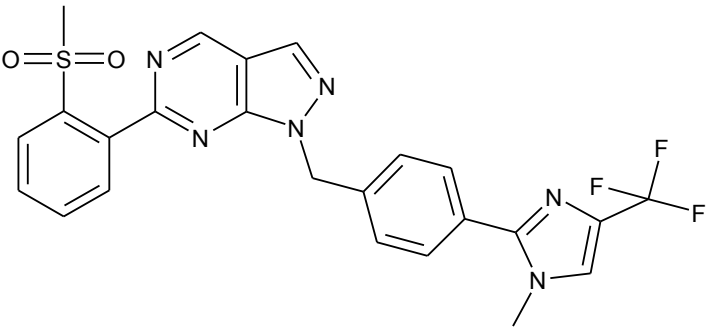
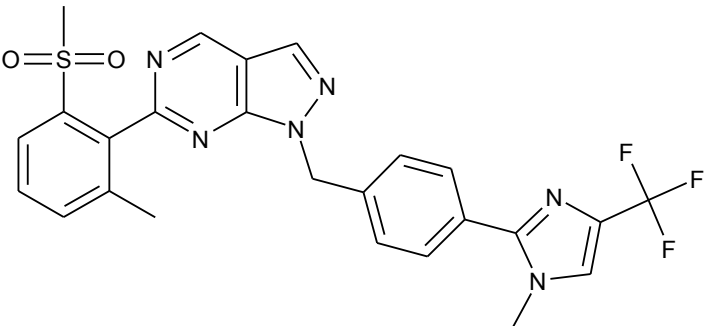
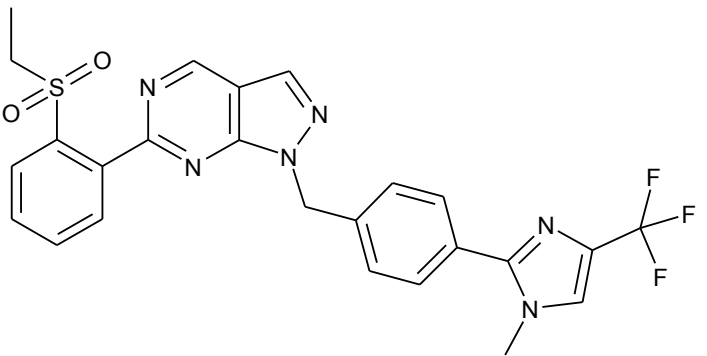
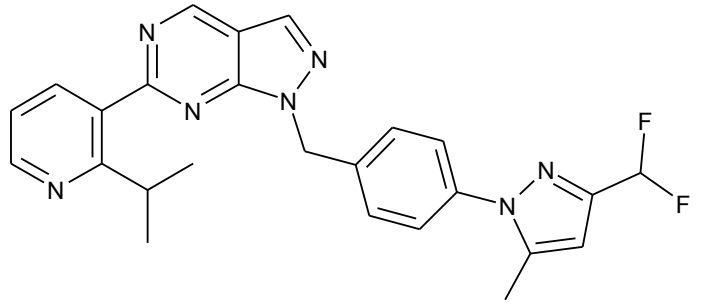
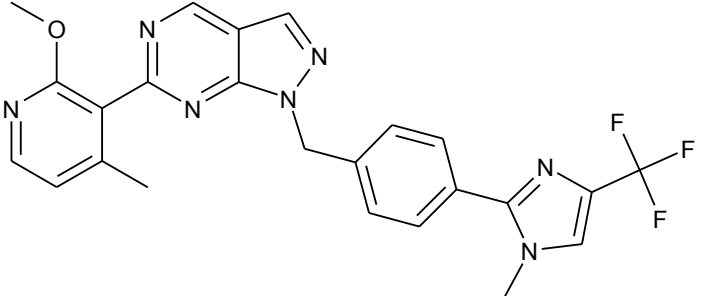
Дані для всіх форматів аналізу розраховували як відсоток інгібування в порівнянні з контрольними лунками. Відсоток інгібування розраховували з використанням такого рівняння: % інгібування = $100 \times [1 - (X - \text{min}) / (\text{max} - \text{min})]$, де X - зчитування необроблених даних, min - середнє значення контрольних лунок без ферменту (n = 32), max - середнє значення лунки з ДМСО-контролем (n = 32). Значення IC_{50} розраховували з використанням стандартного алгоритму підбору кривої з чотирма параметрами або в програмному забезпеченні Prism GraphPad (La Jolla, CA), або в Collaborative Drug Discovery (Burlingame, CA) CDD Vault. Див. Chem. Biol. 20(1): 55-62 (January 24, 2013); Bioorg. Med. Chem. Lett. 23(20): 5660-5666 (October 15, 2013).

Наступні сполуки розкриття інгібують активність USP1 зі значеннями IC_{50} , показаними в Таблиці 2, Таблиці 3 і Таблиці 4 нижче.

ТАБЛИЦЯ 2

Структура сполуки	USP1 IC_{50}
	+

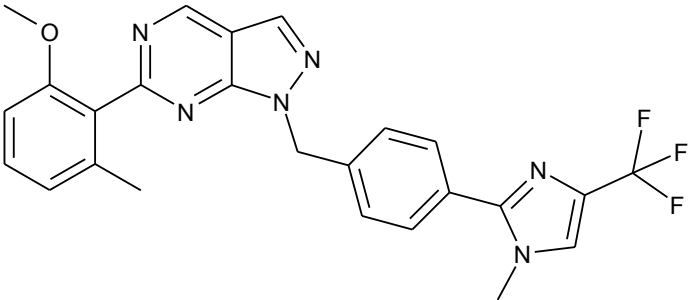
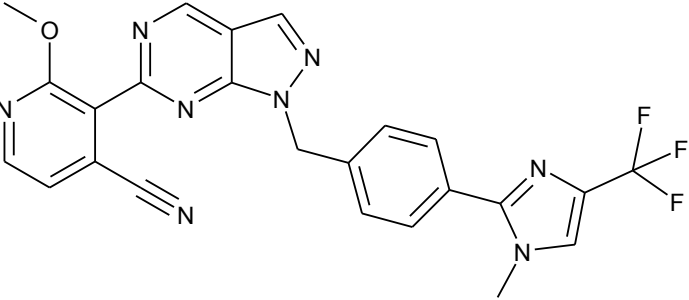
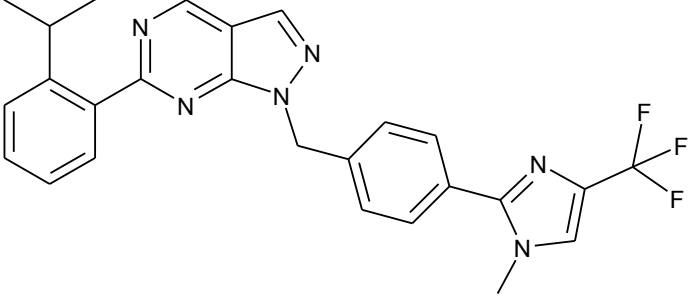
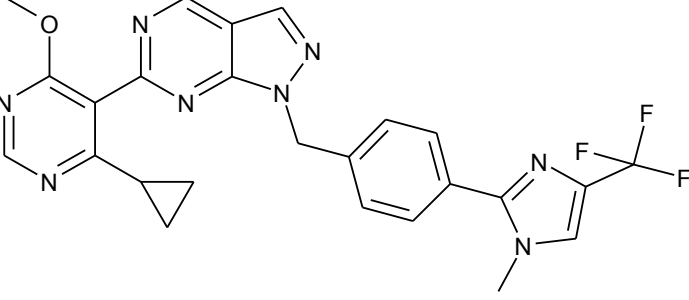
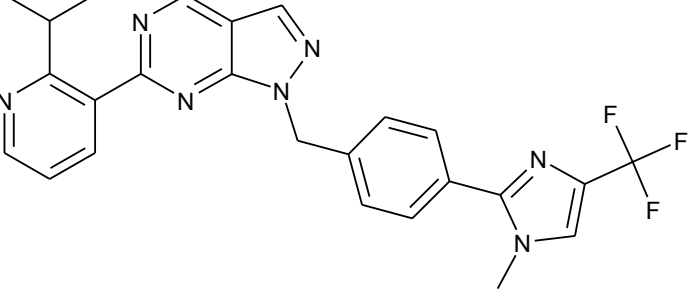
ТАБЛИЦЯ 2

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	++
	++
	++
	+++
	+++

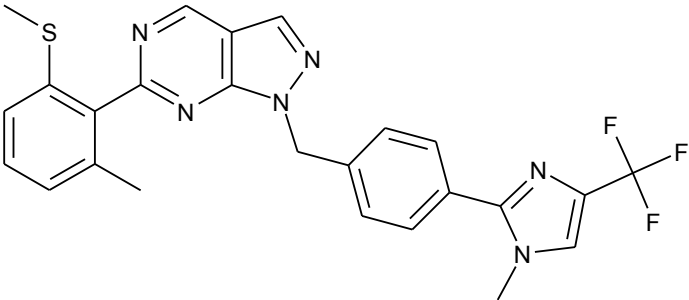
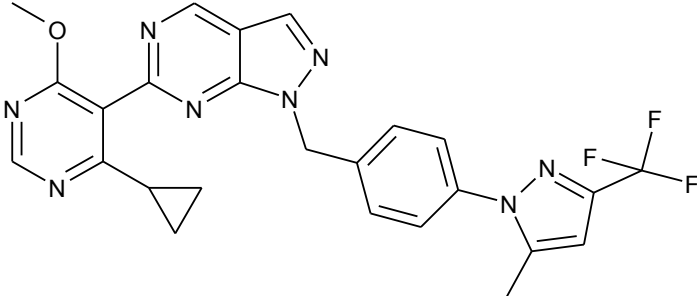
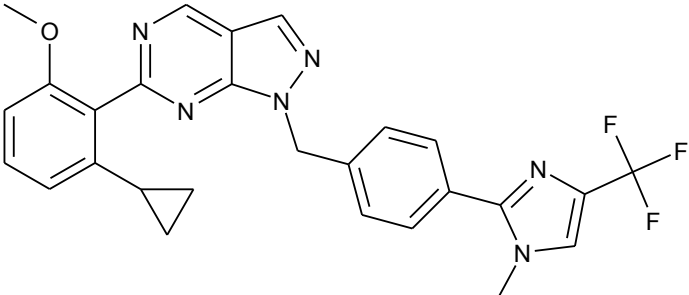
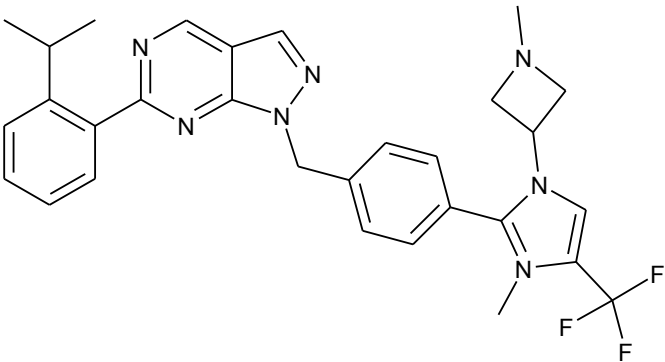
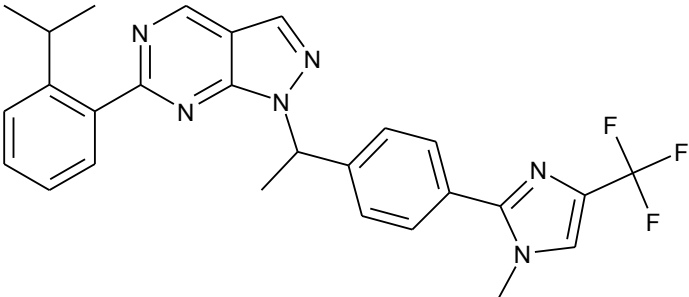
ТАБЛИЦЯ 2

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

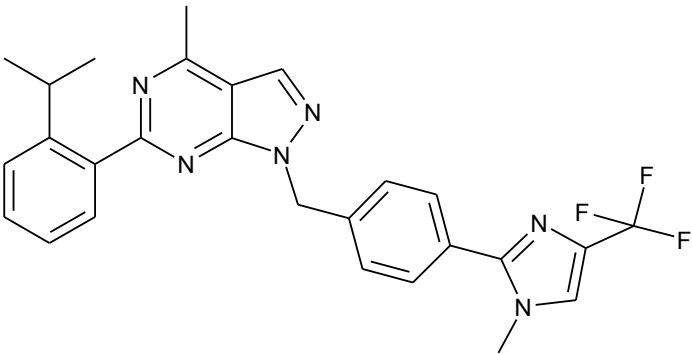
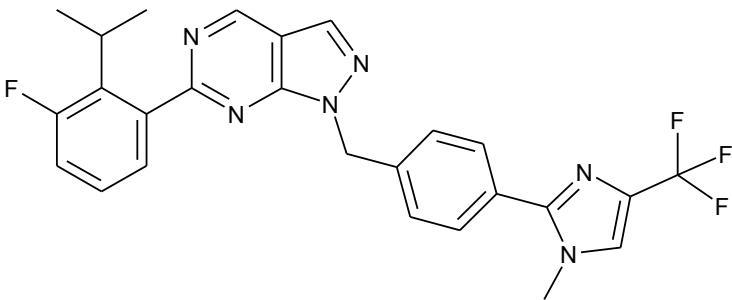
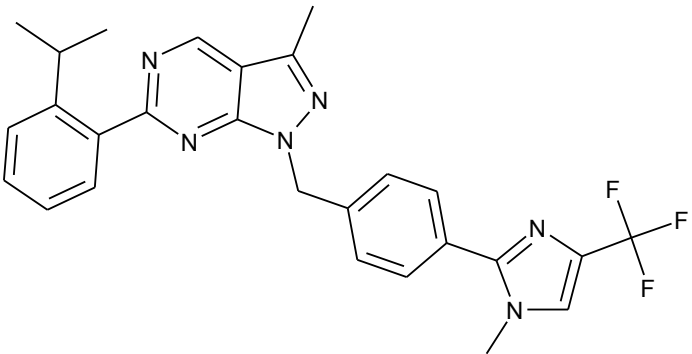
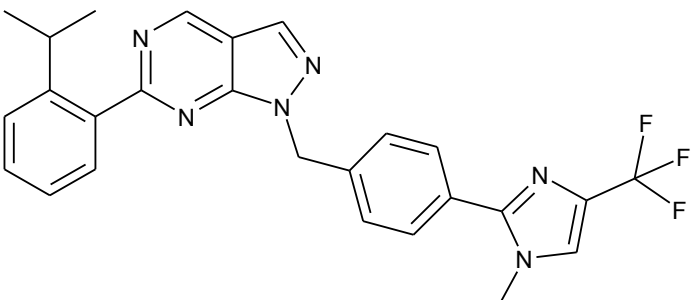
ТАБЛИЦЯ 2

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

ТАБЛИЦЯ 2

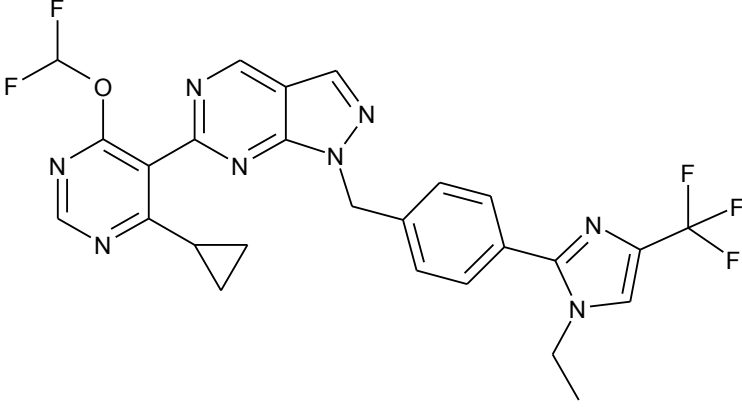
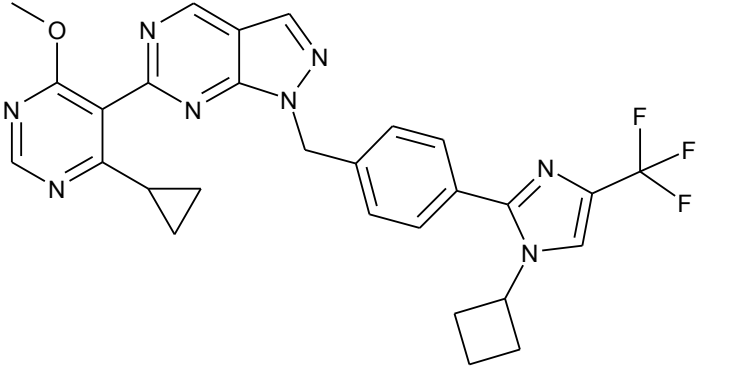
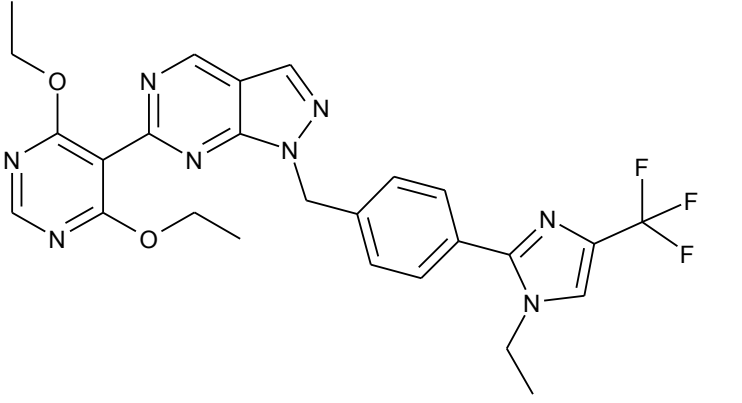
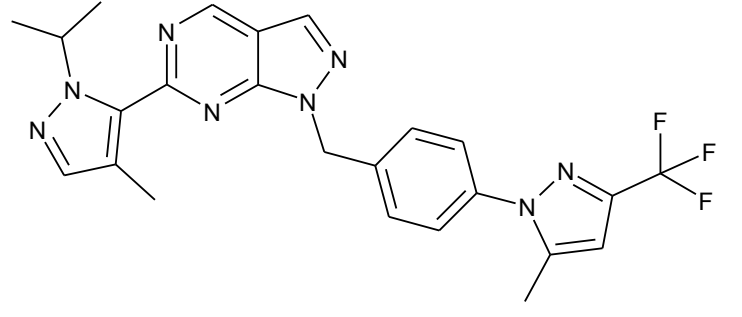
Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	++++
	++++
	++++
	++++

ТАБЛИЦЯ 2

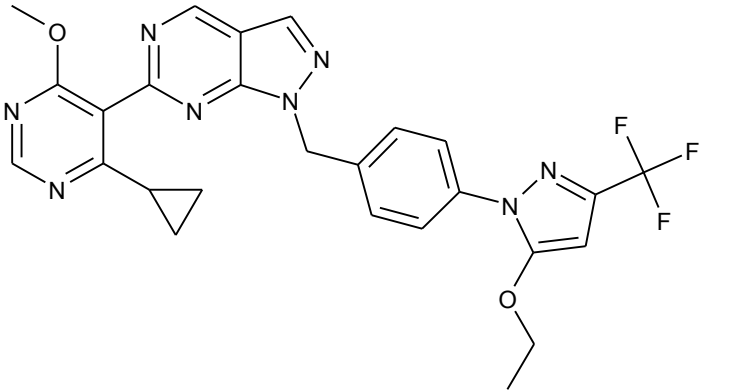
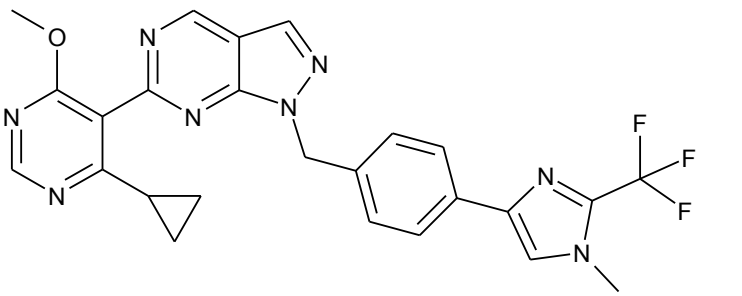
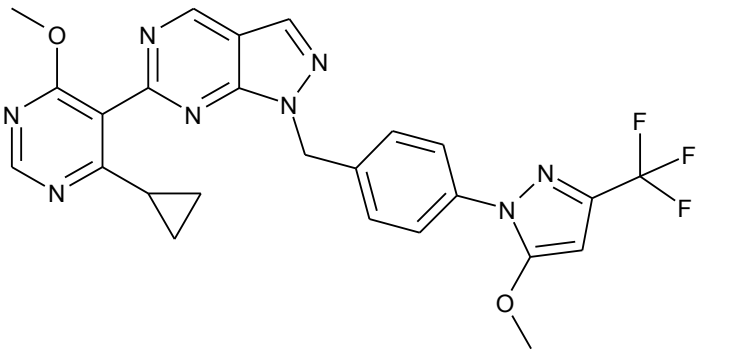
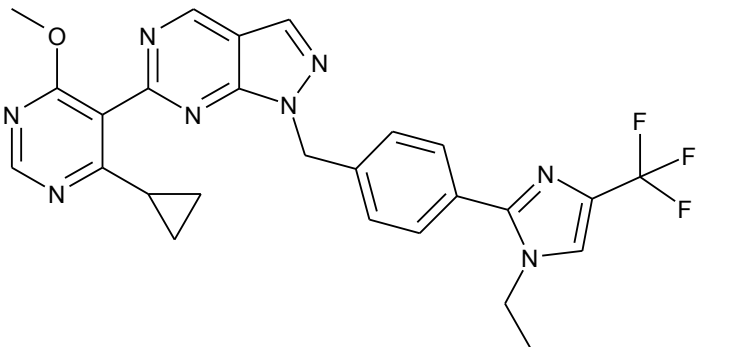
Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	++++
	++++
	++++
	++++

USP1 IC₅₀ 50: "+" означає 200 нМ або більше; "++" означає від 100 до менше 200 нМ; "+++" означає від 10 нМ до менше 100 нМ; "++++" означає менше 10 нМ.

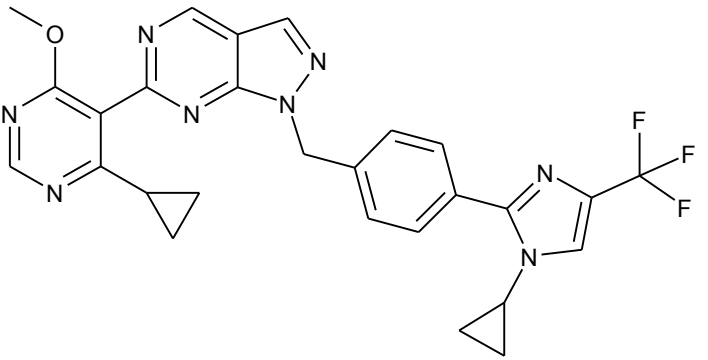
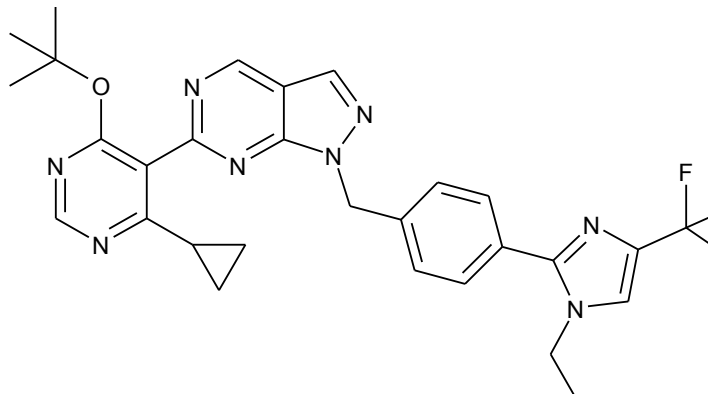
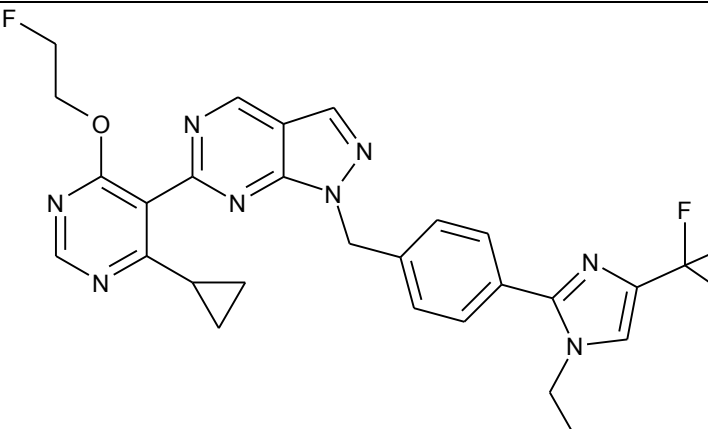
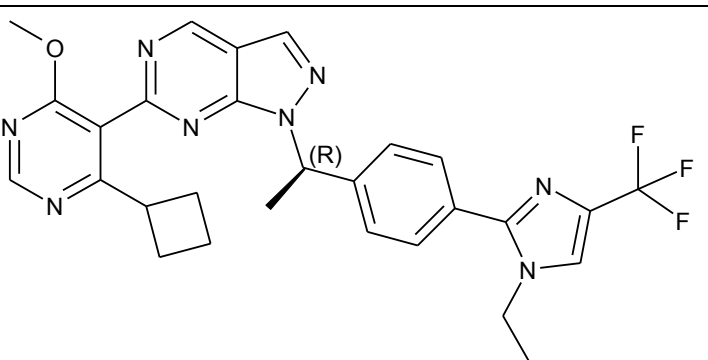
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++++
	+++++
	+++++
	+++++

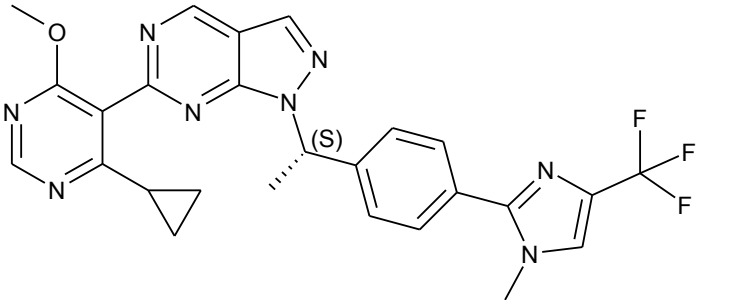
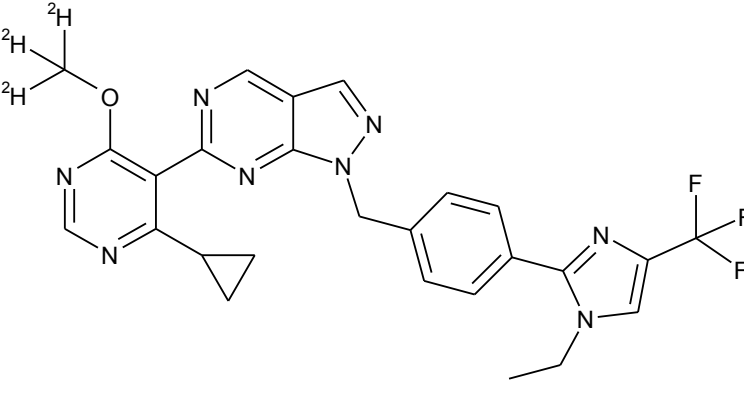
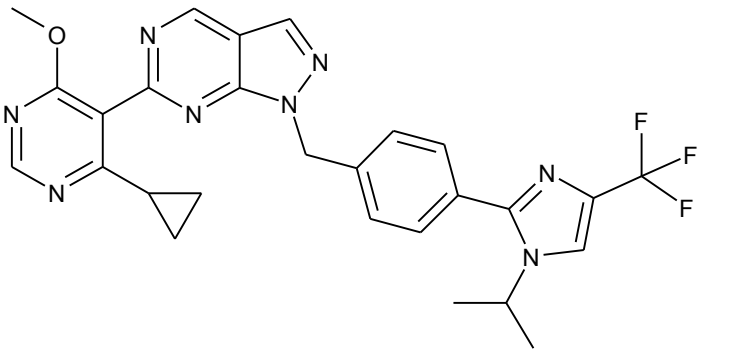
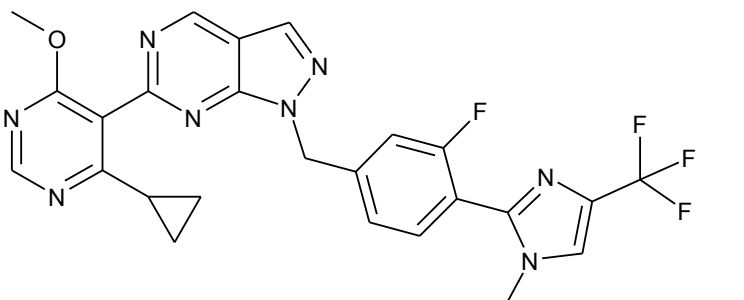
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	++++
	+++
	+++
	+++

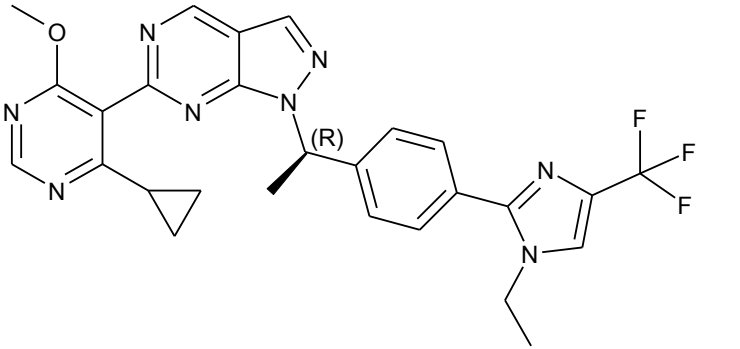
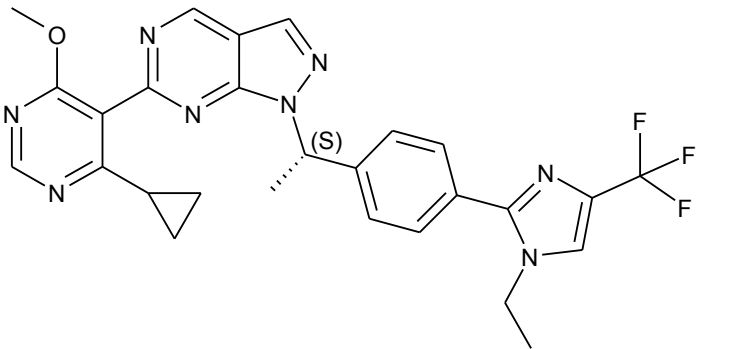
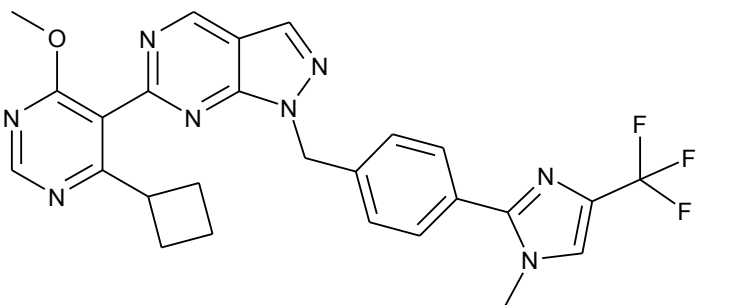
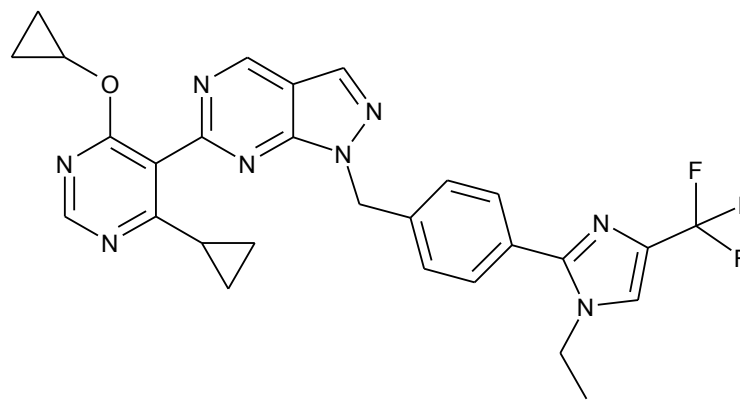
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++

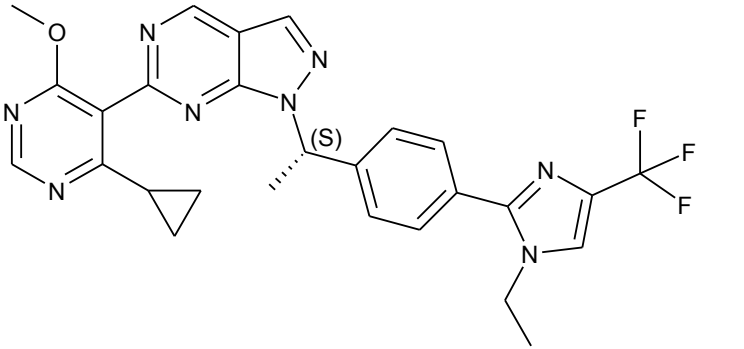
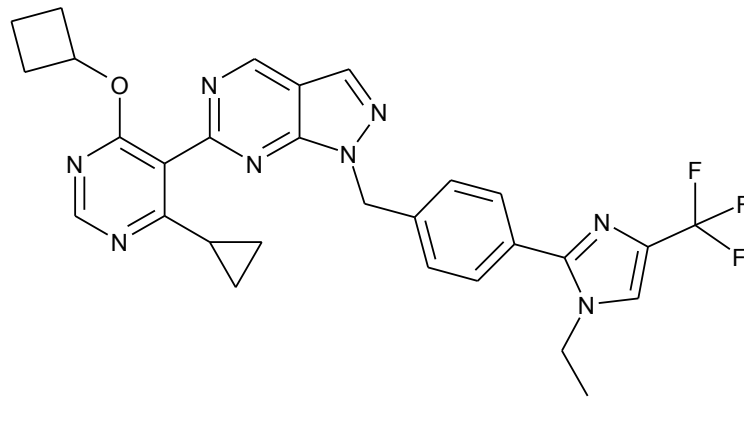
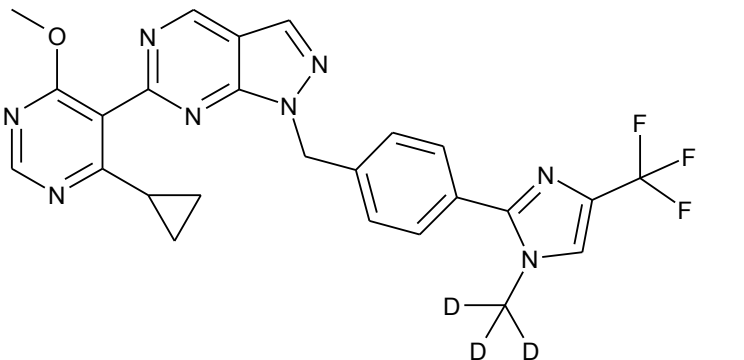
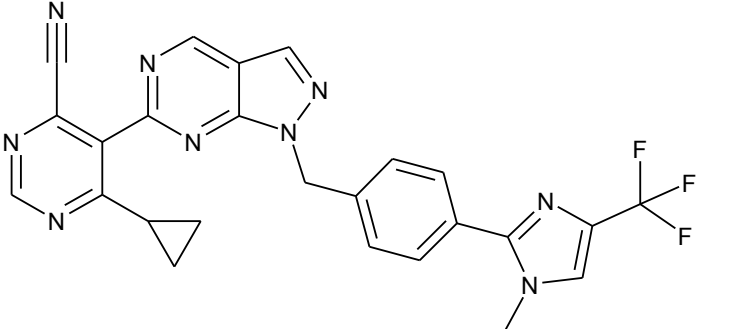
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++

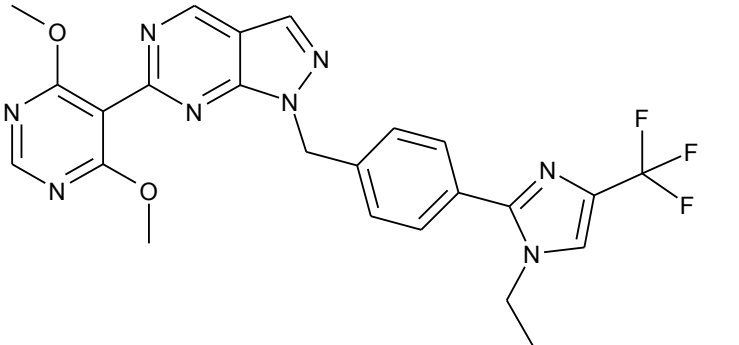
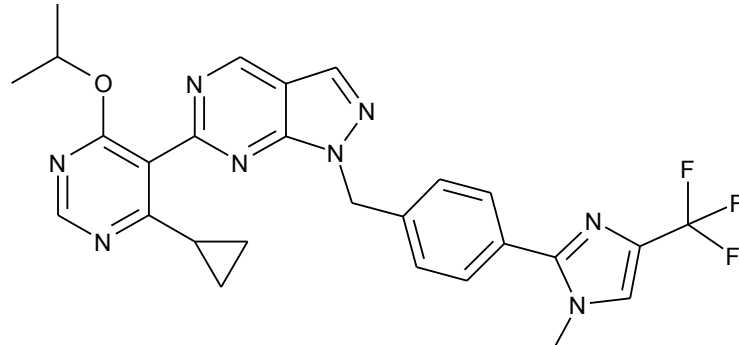
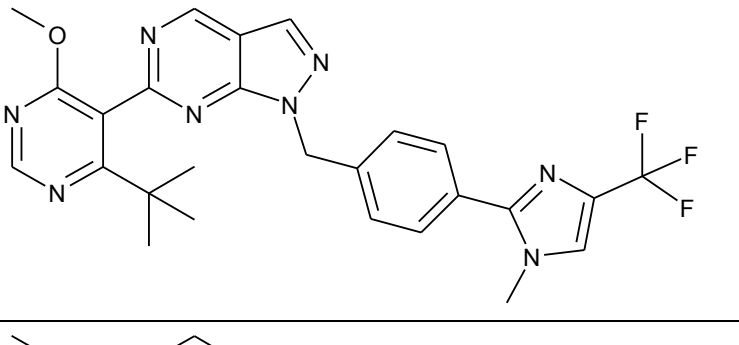
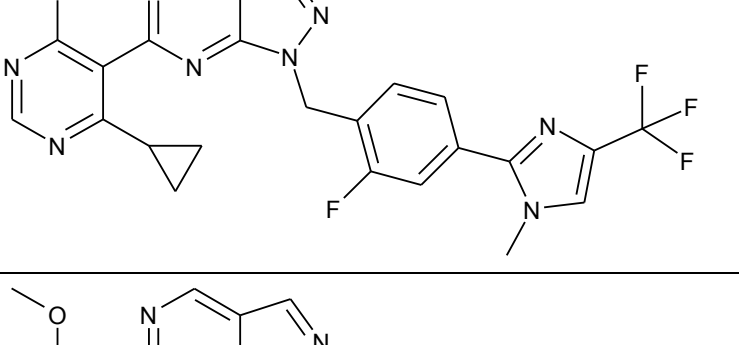
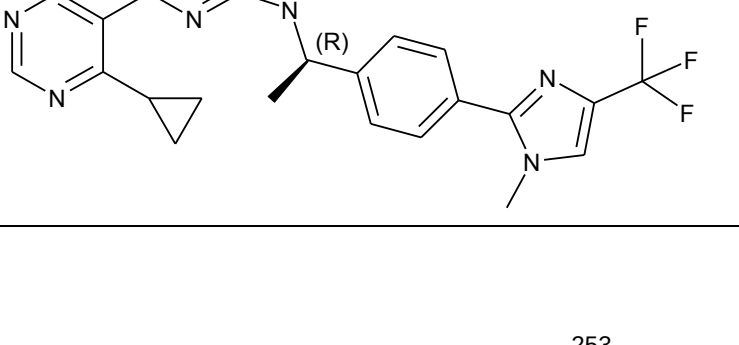
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++

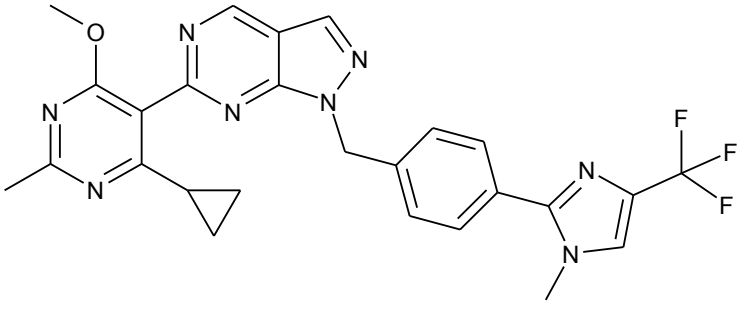
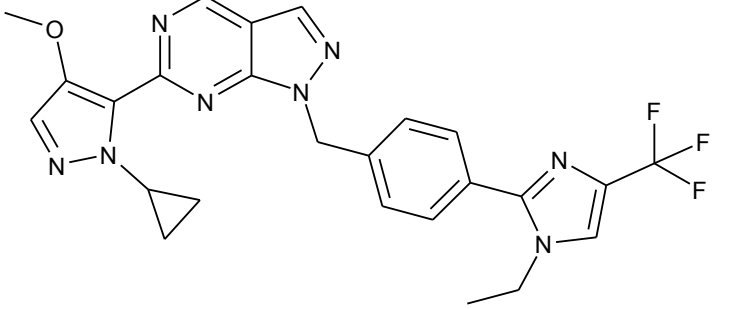
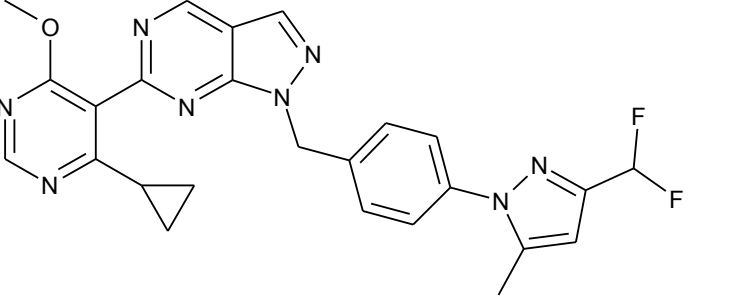
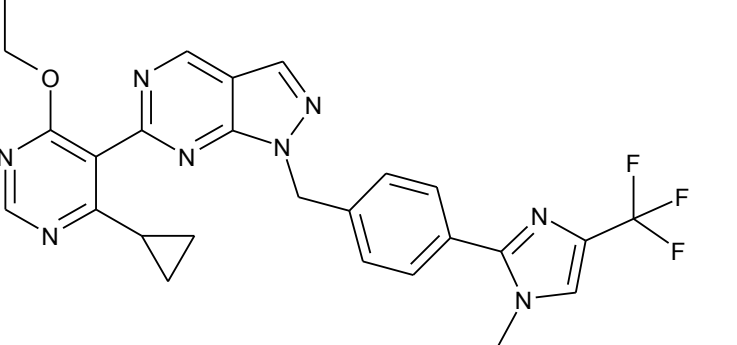
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++

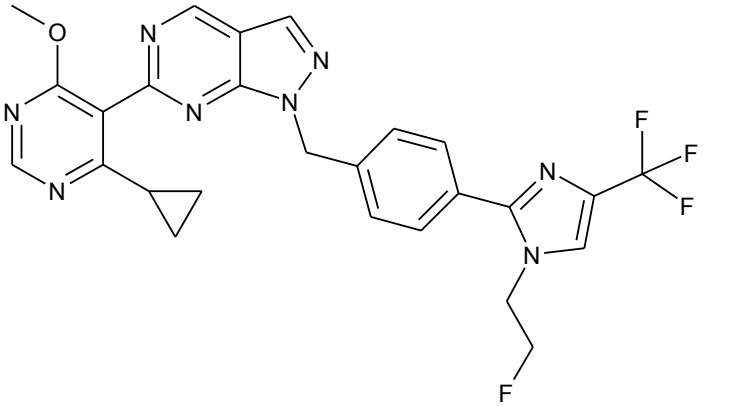
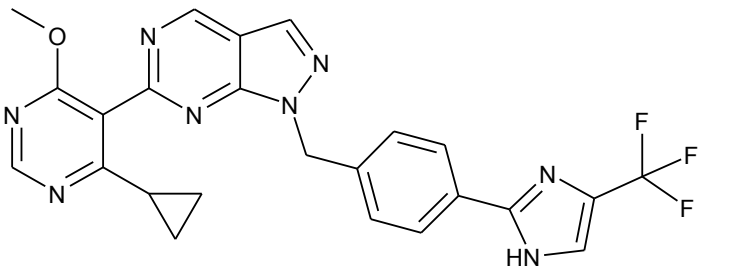
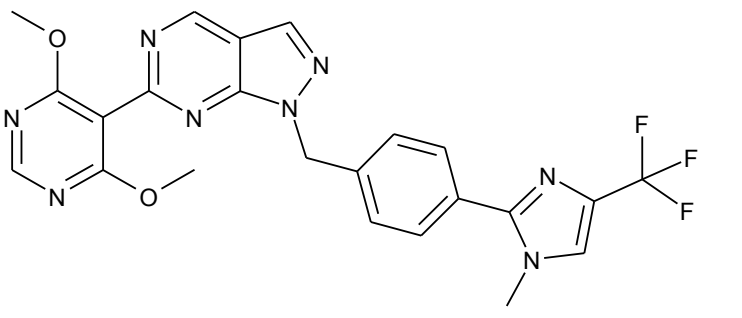
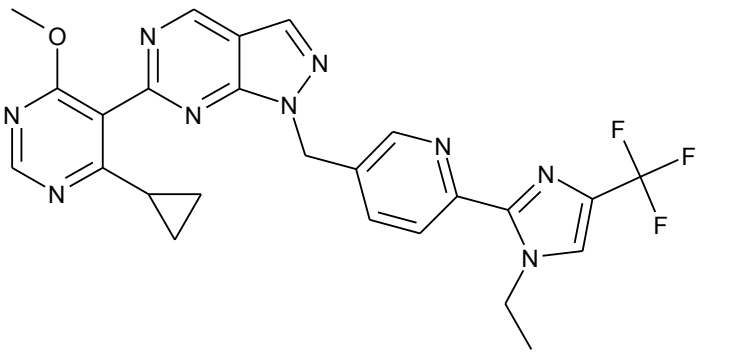
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

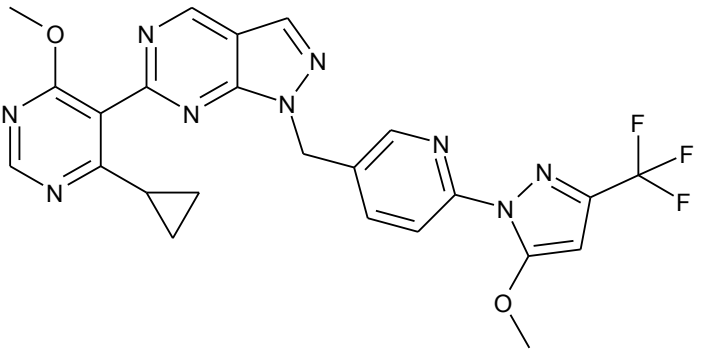
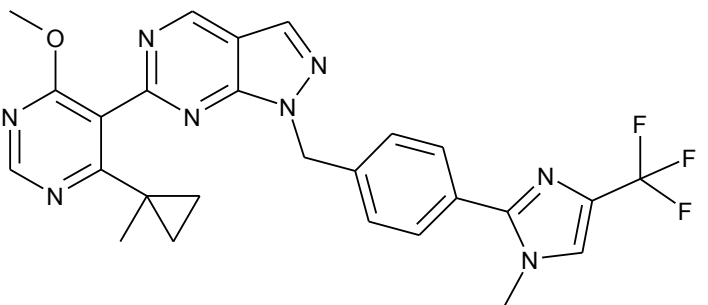
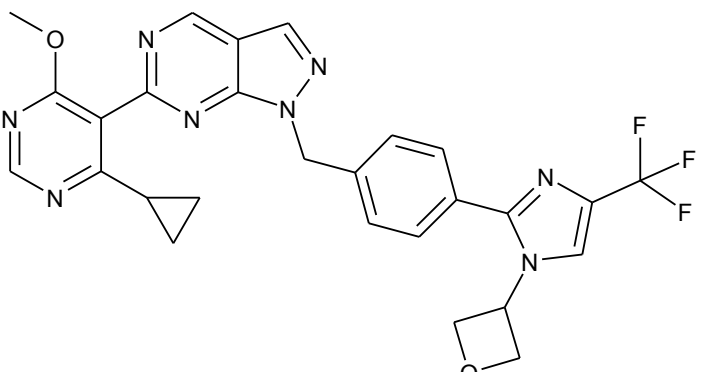
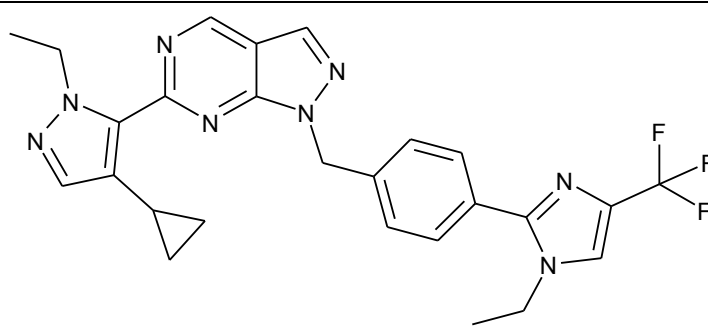
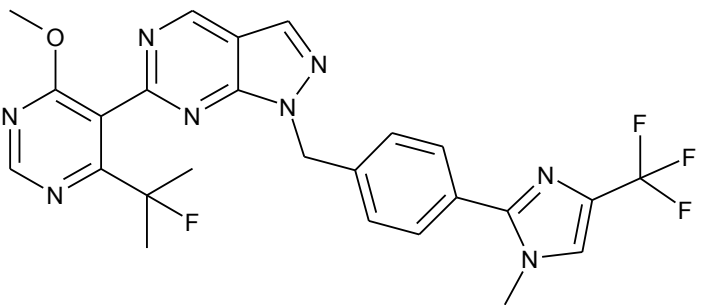
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++

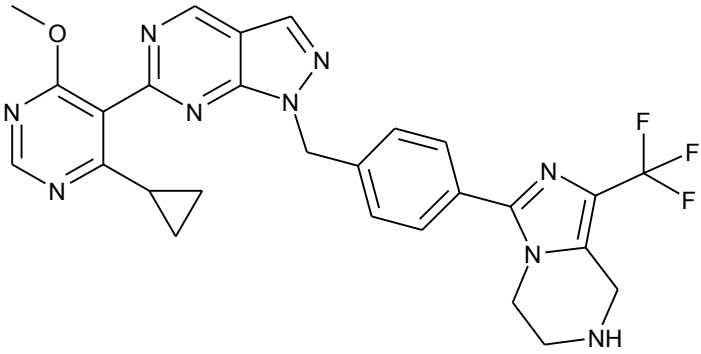
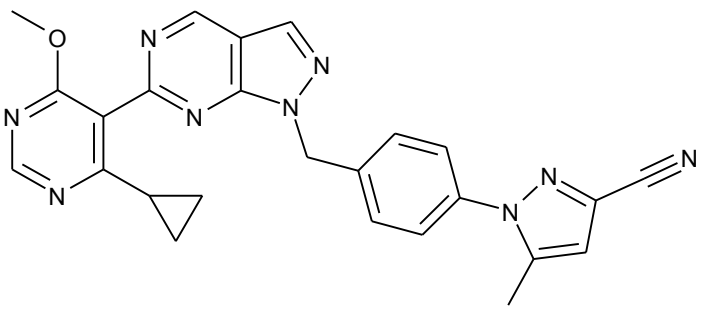
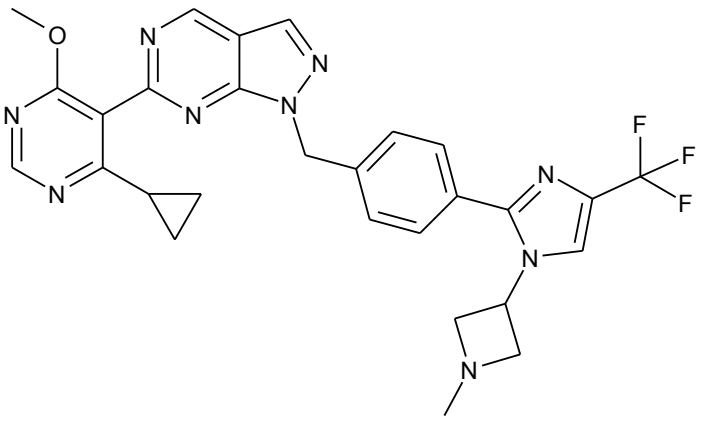
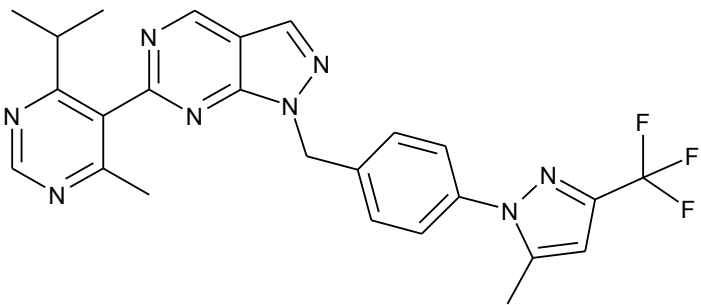
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++

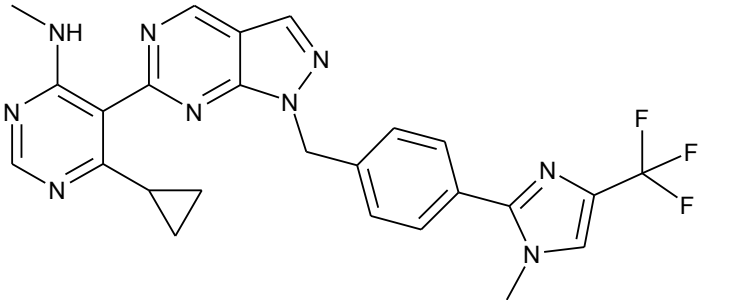
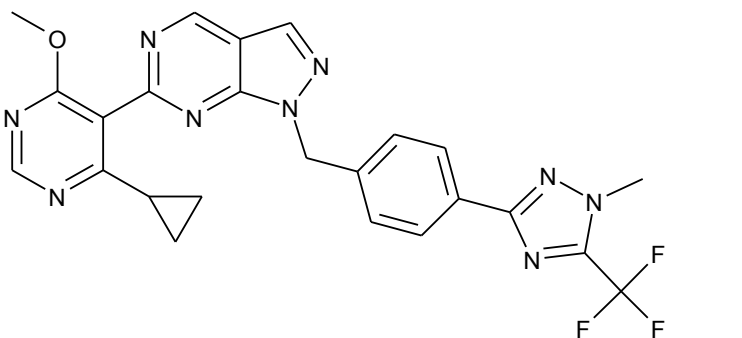
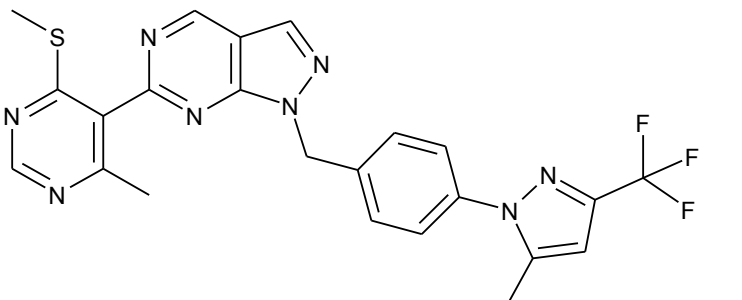
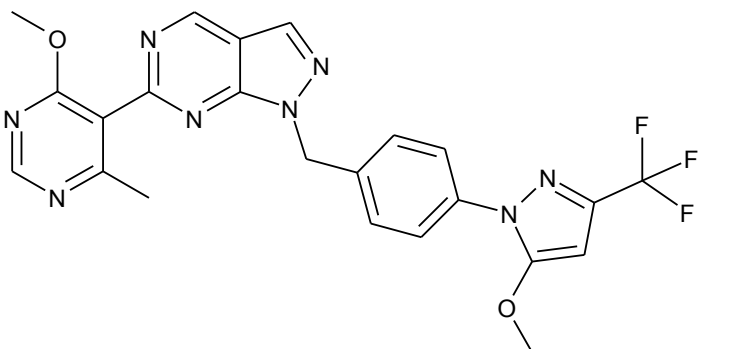
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++
	+++

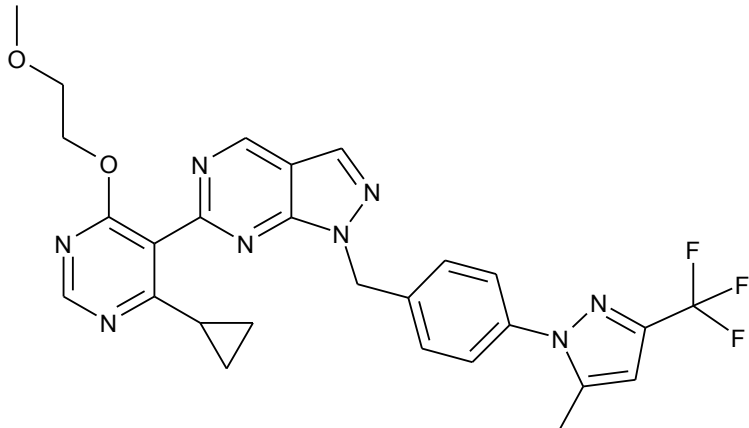
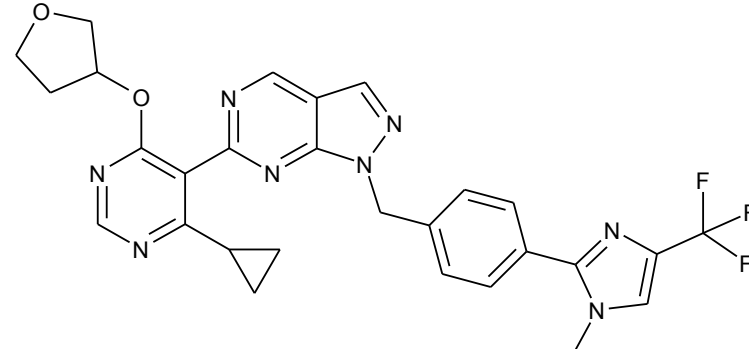
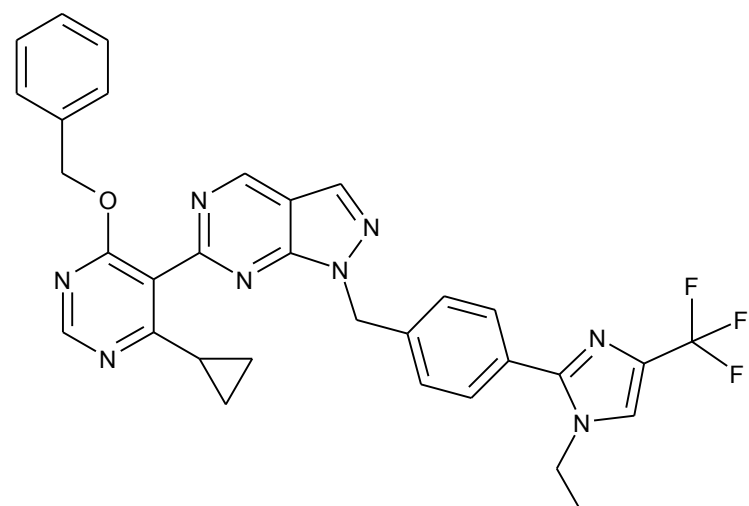
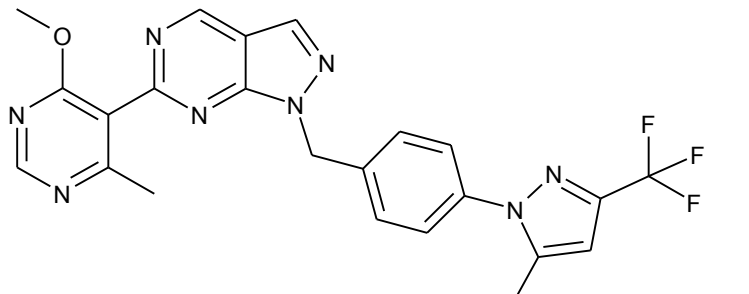
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++

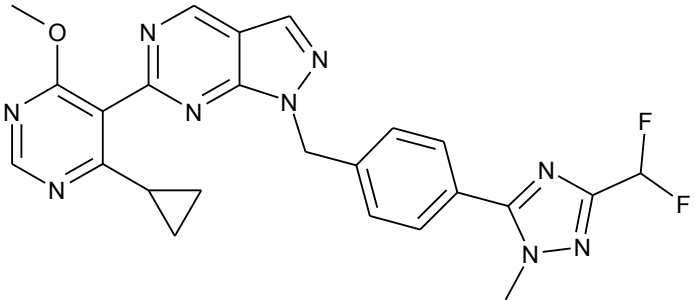
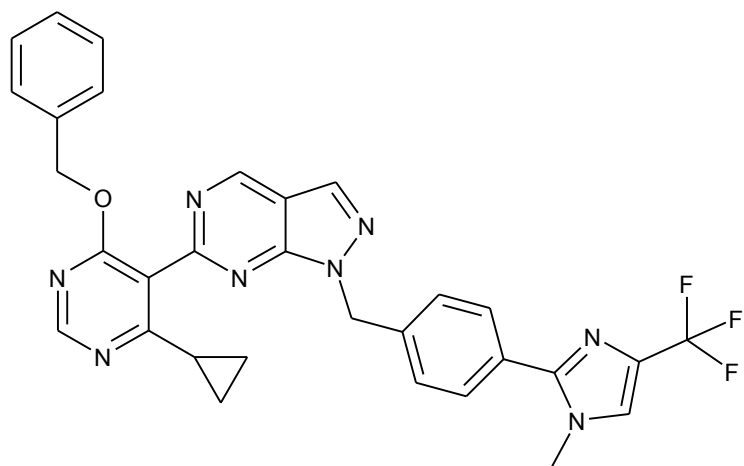
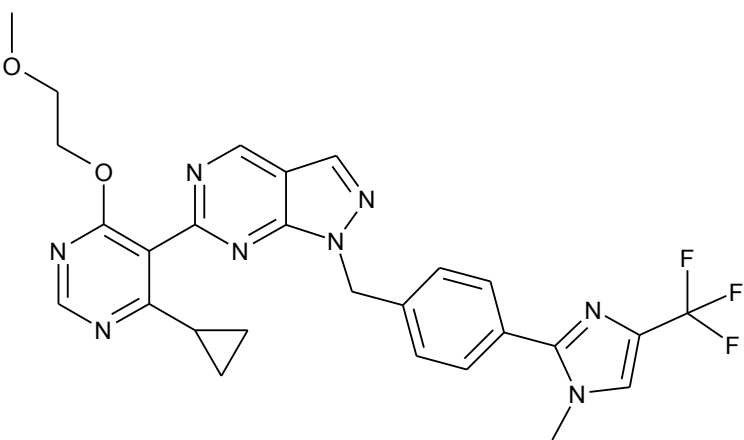
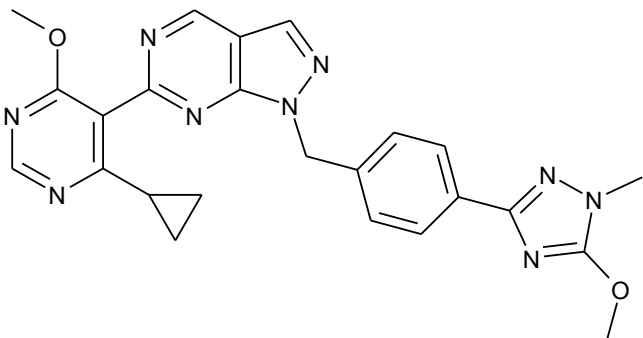
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	++

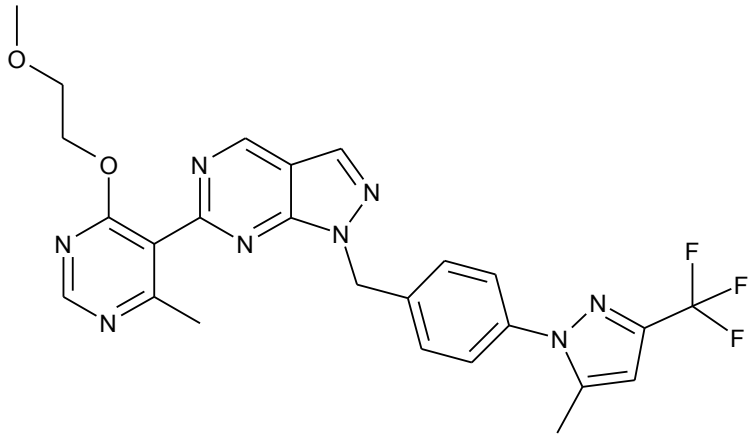
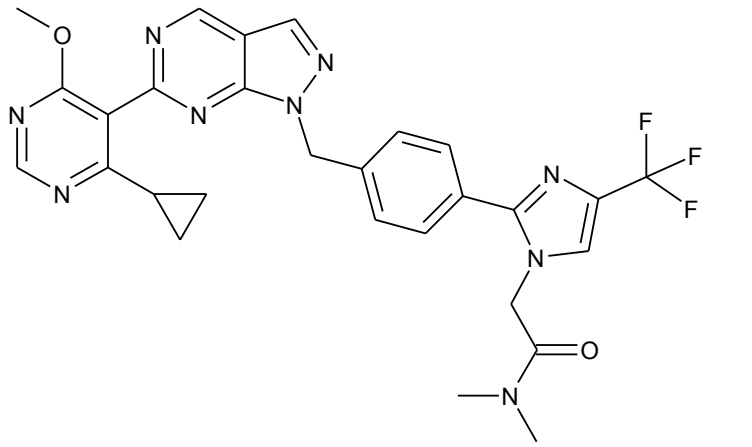
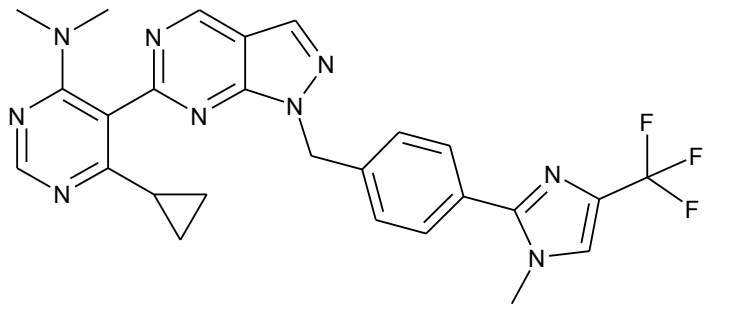
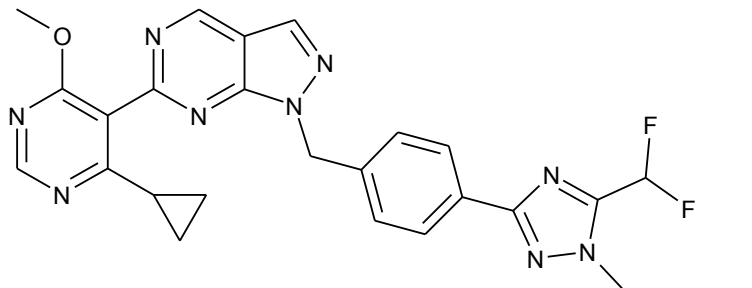
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	++
	++
	++
	++

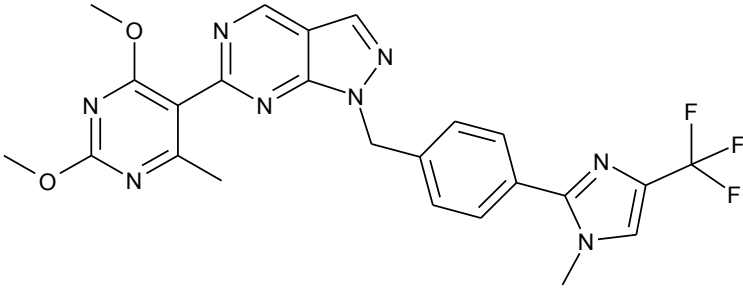
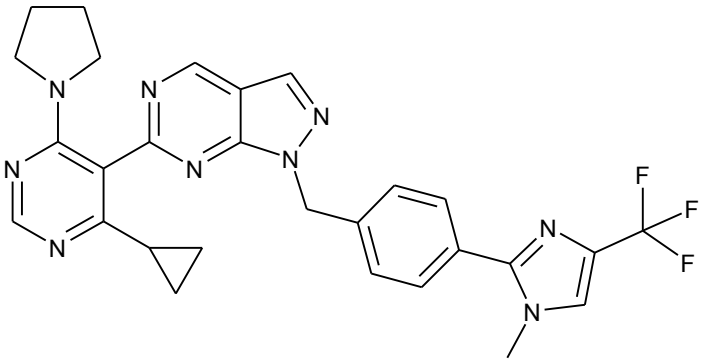
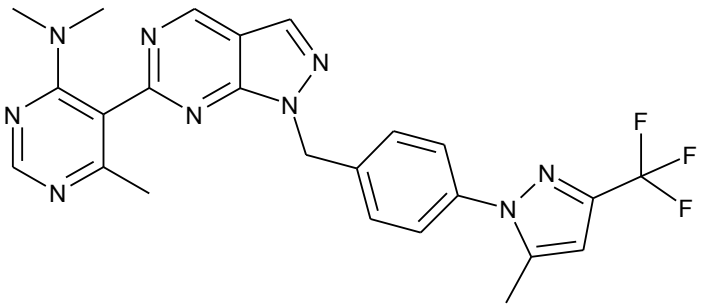
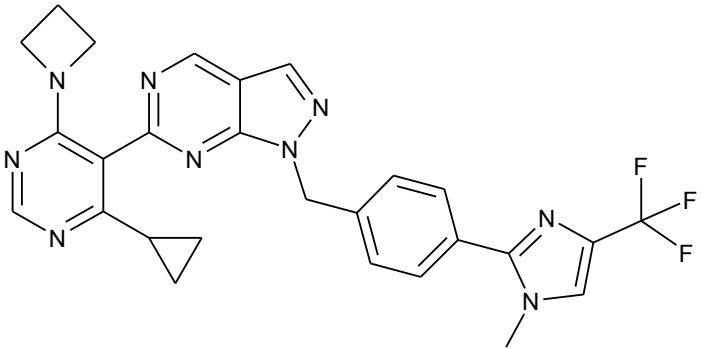
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+
	+
	+
	+

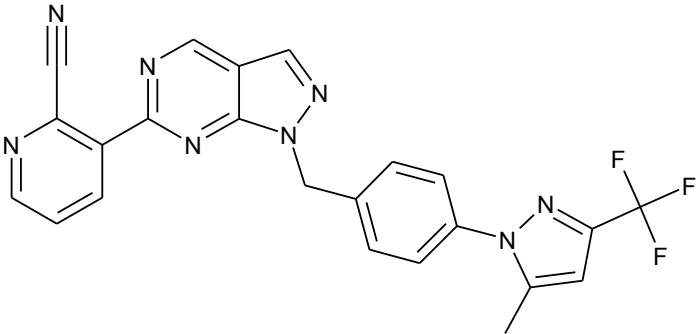
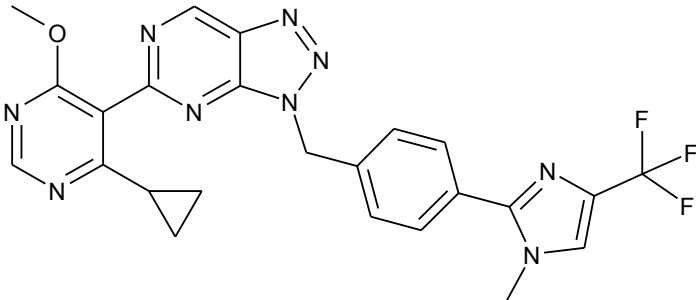
ТАБЛИЦЯ 3

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+
	+
	+
	+

ТАБЛИЦЯ 3

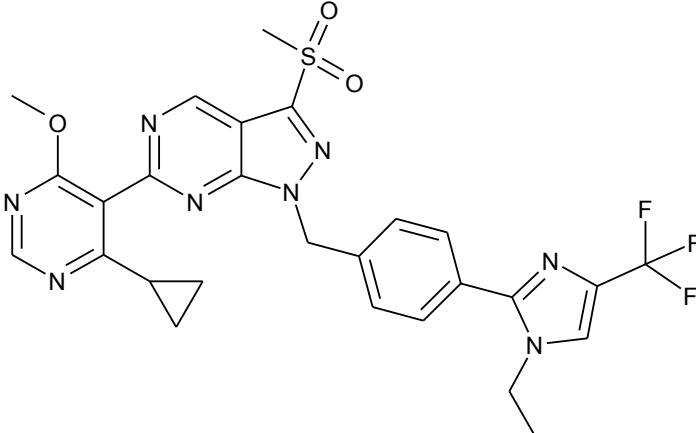
Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+
	+
	+
	+

ТАБЛИЦЯ 3

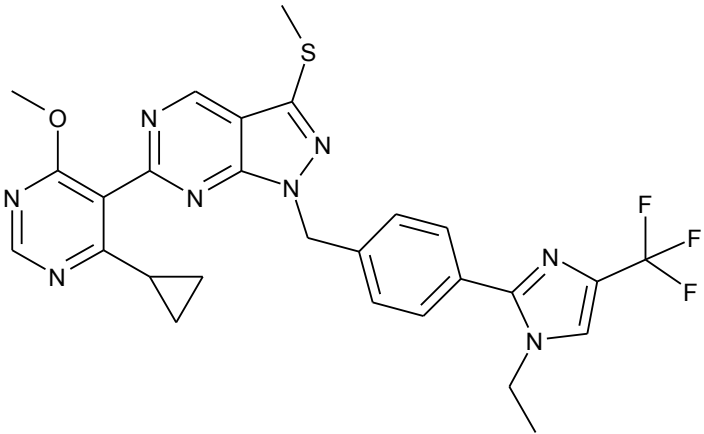
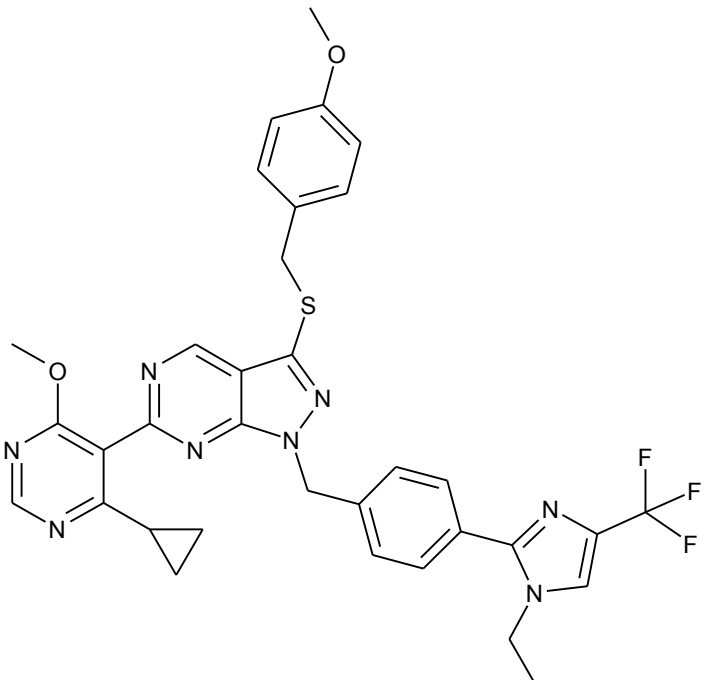
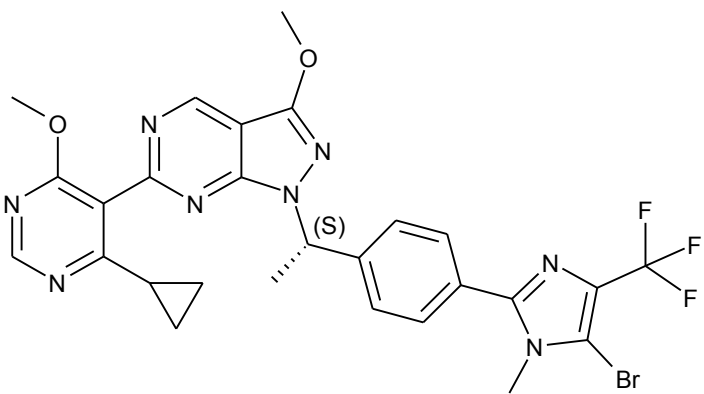
Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+
	н/в

USP1 IC₅₀: "+" означає 200 нМ або більше; "++" означає від 100 до менше 200 нМ; "+++" означає від 10 нМ до менше 100 нМ; "++++" означає менше 10 нМ.

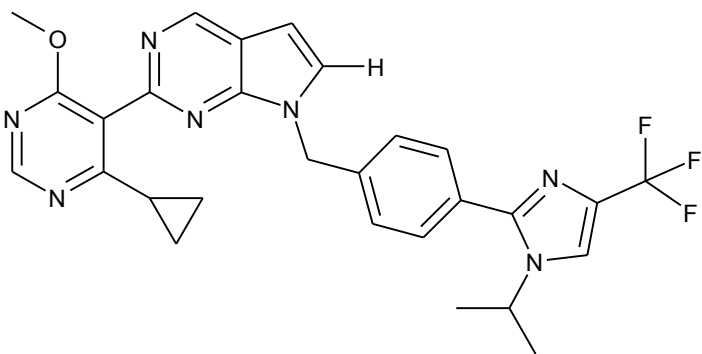
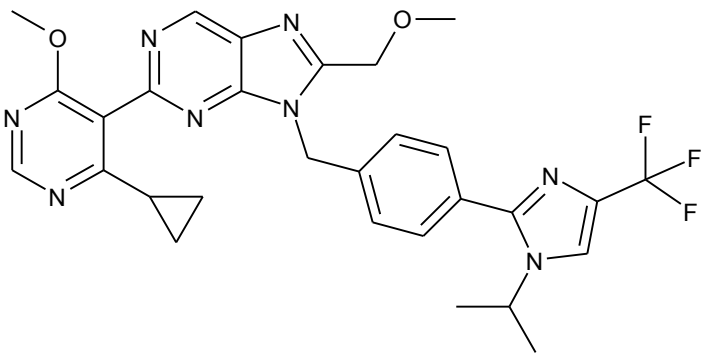
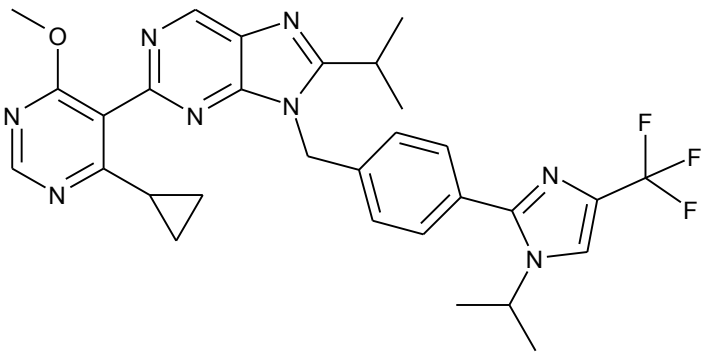
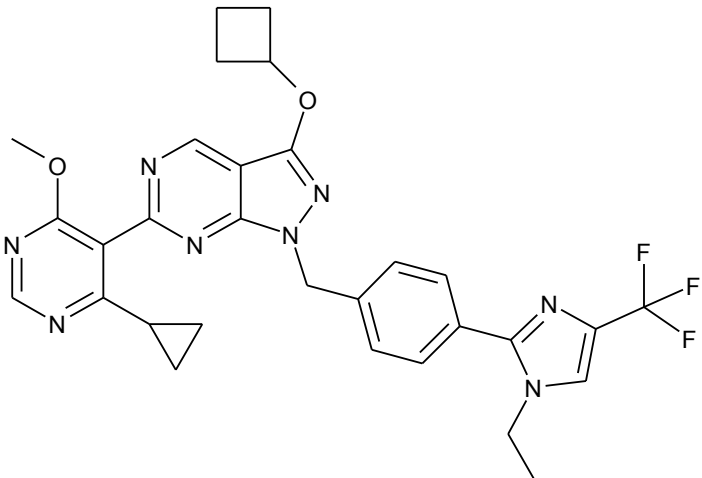
ТАБЛИЦЯ 4

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	н/в

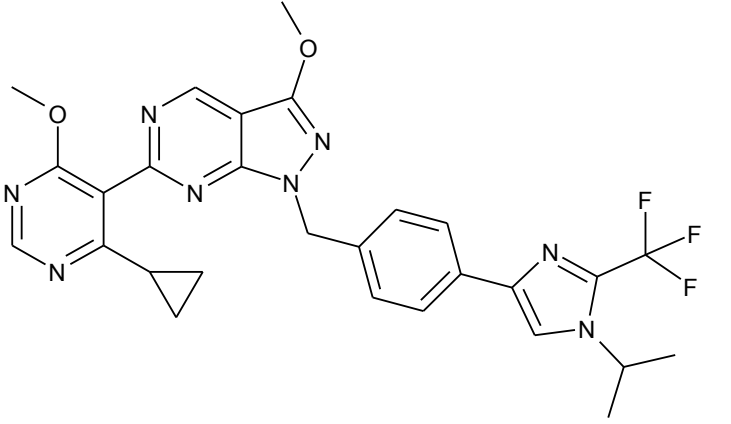
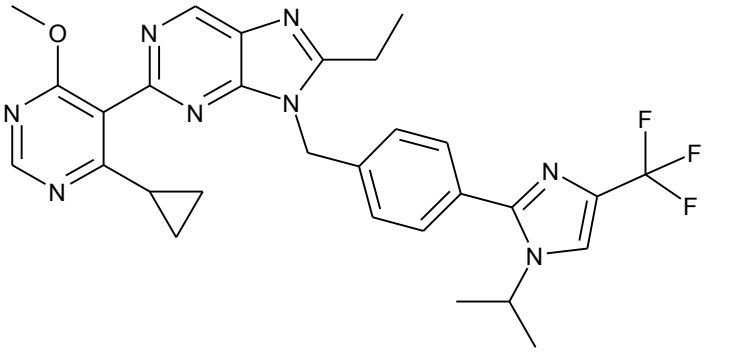
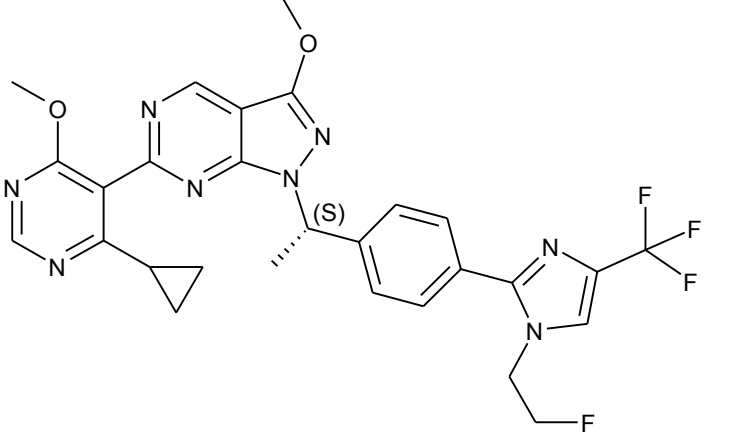
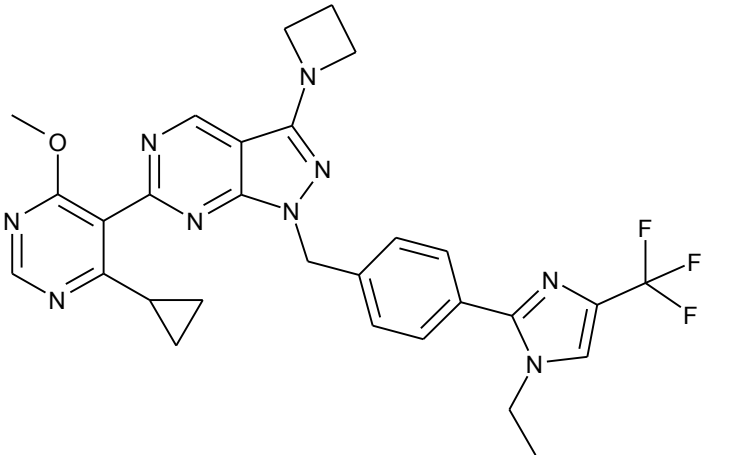
ТАБЛИЦЯ 4

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++

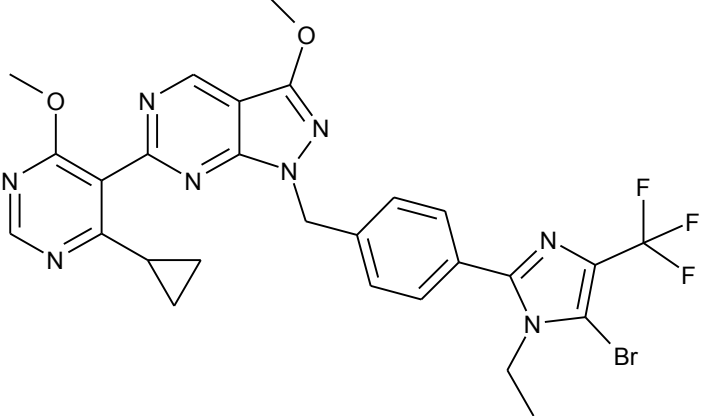
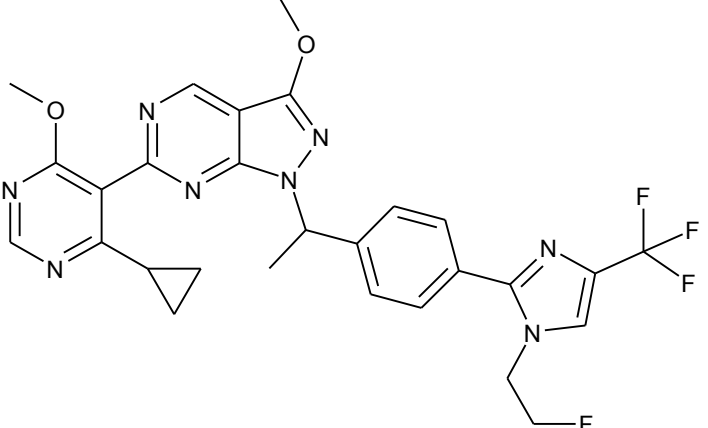
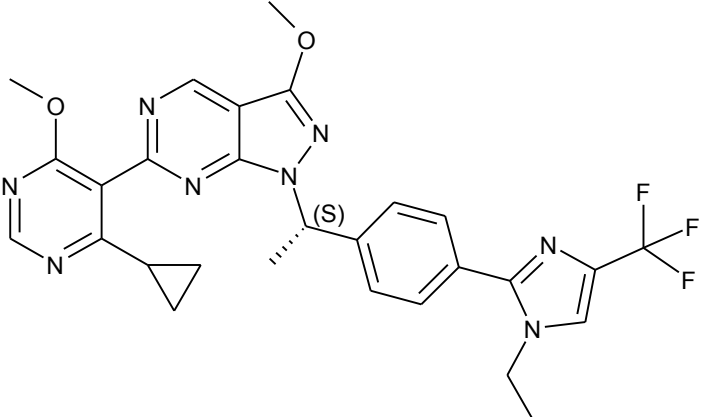
ТАБЛИЦЯ 4

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	++++
	+++
	+++
	+++

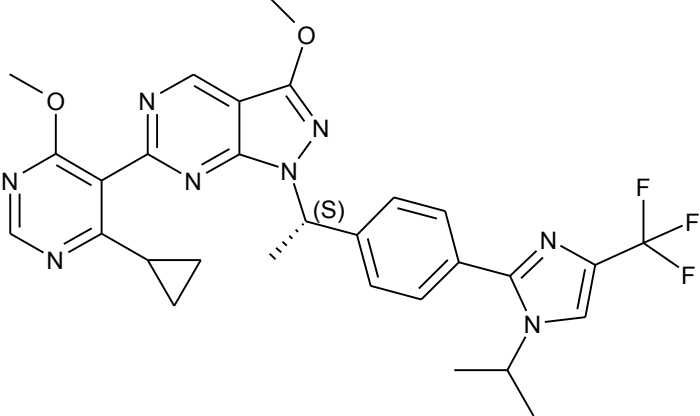
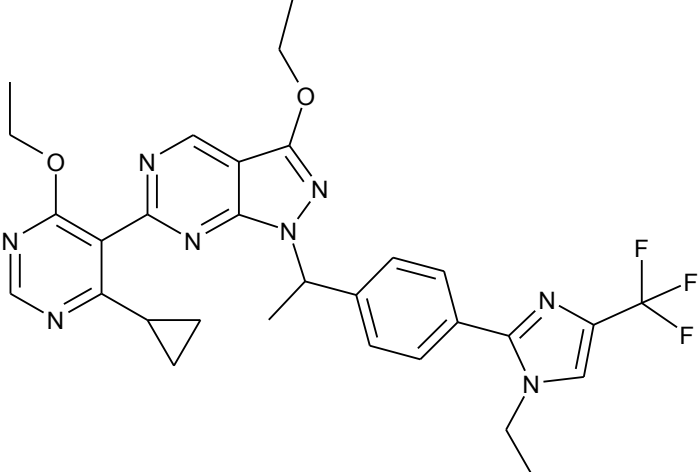
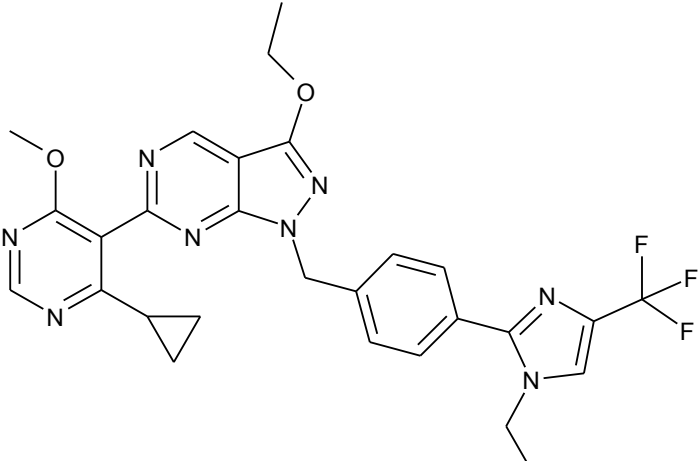
ТАБЛИЦЯ 4

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++

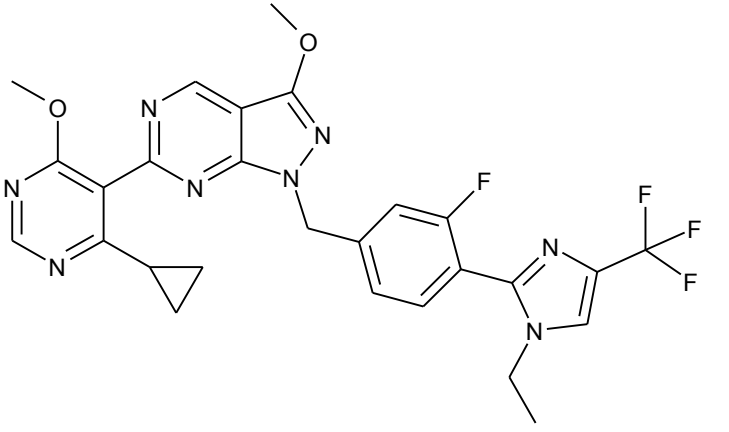
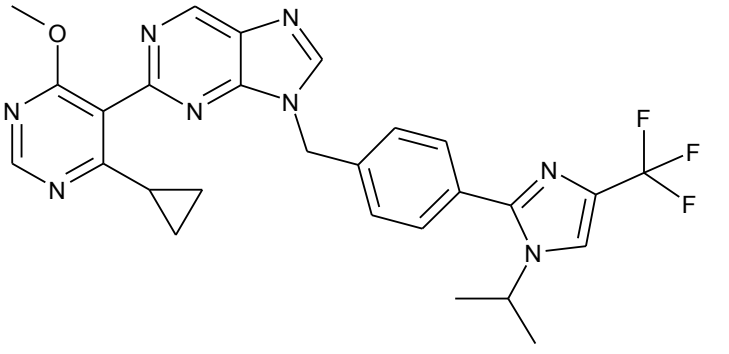
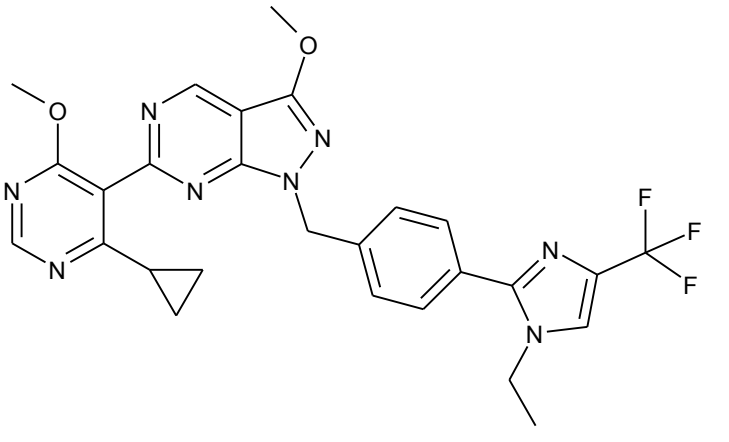
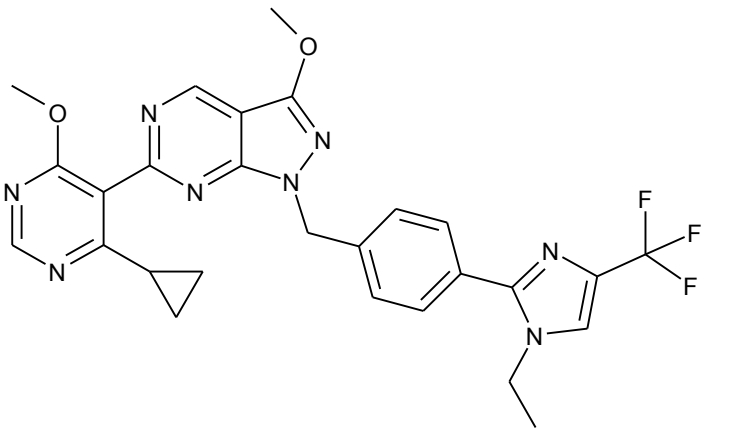
ТАБЛИЦЯ 4

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++

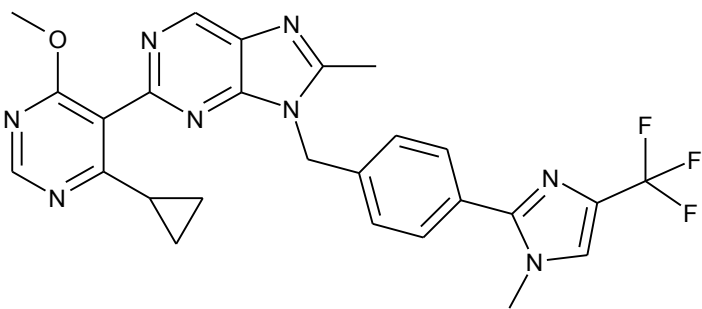
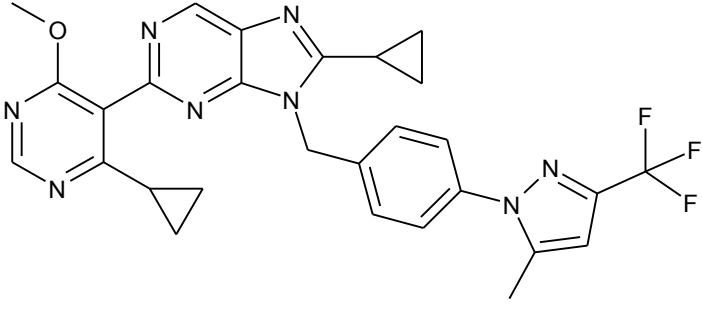
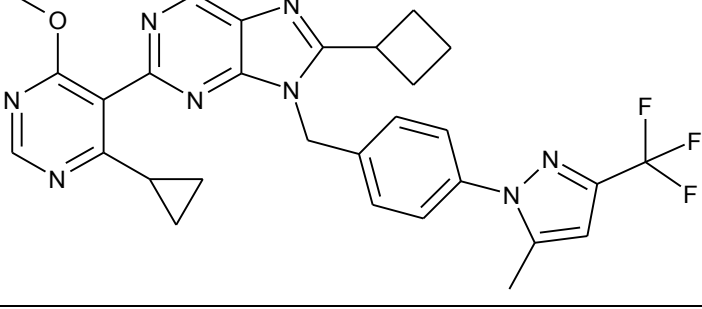
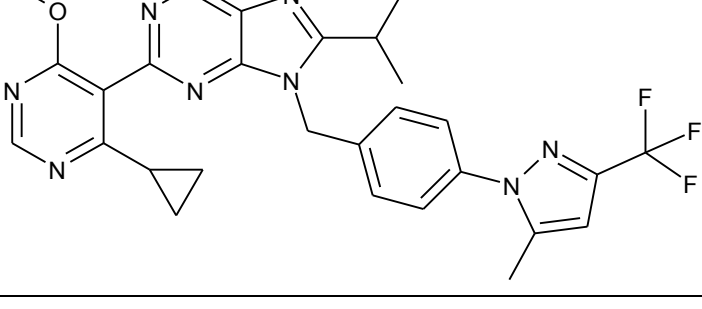
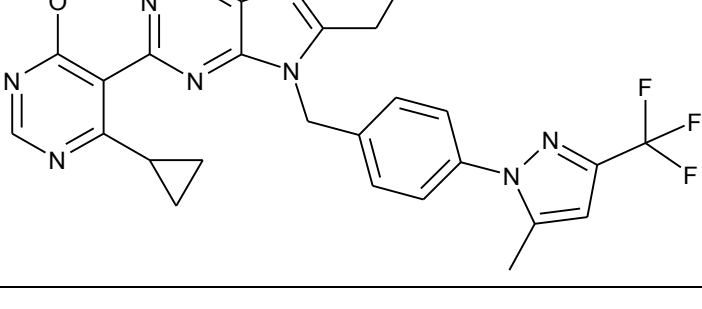
ТАБЛИЦЯ 4

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++

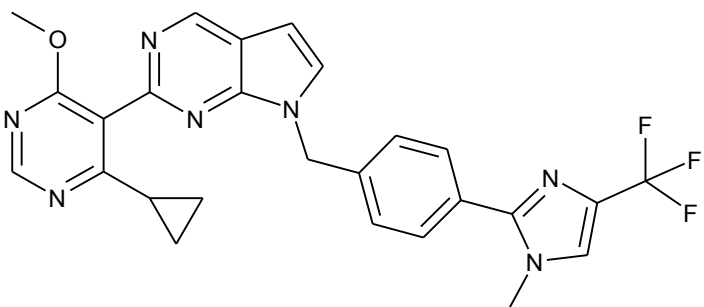
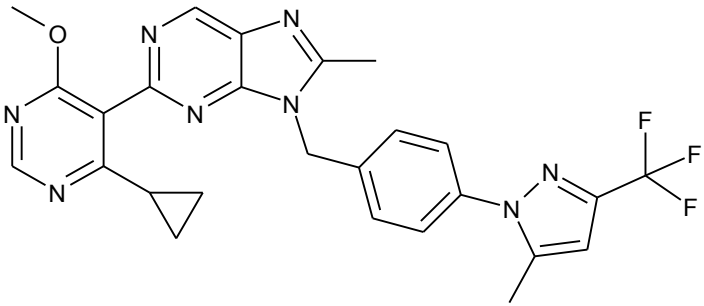
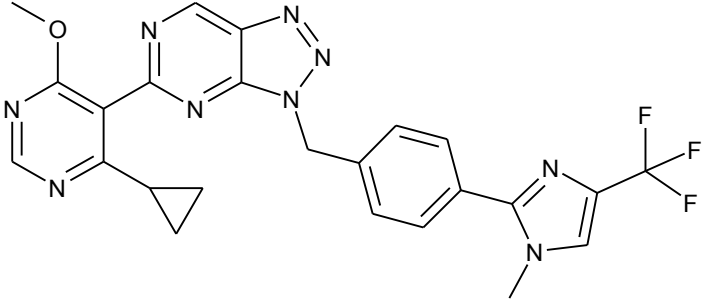
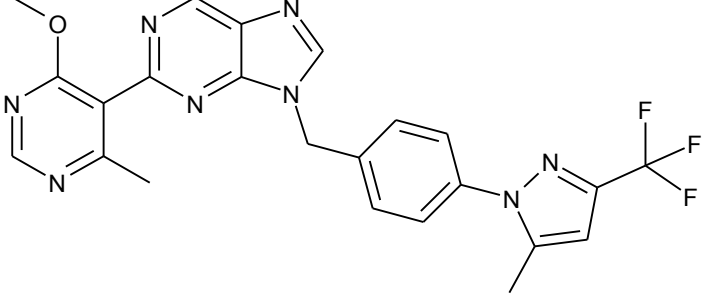
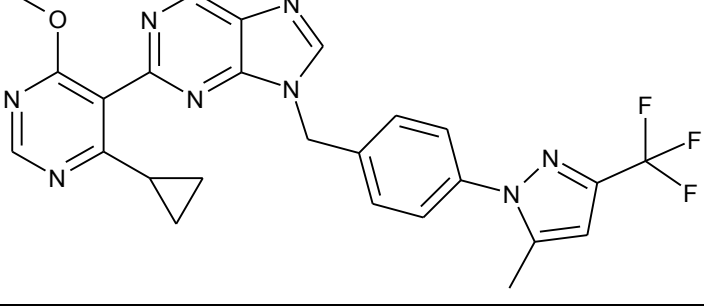
ТАБЛИЦЯ 4

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+++

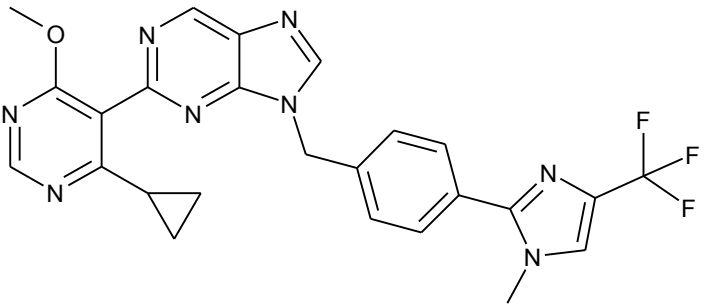
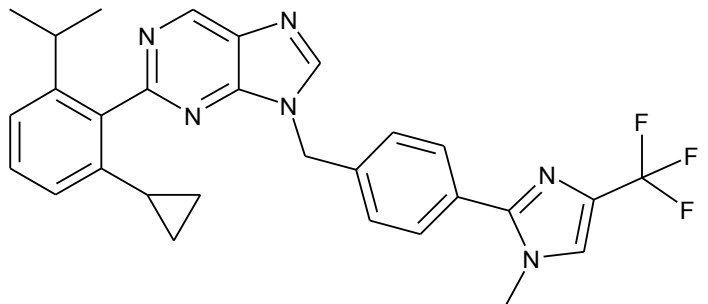
ТАБЛИЦЯ 4

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	++
	+++
	+++
	++
	+++

ТАБЛИЦЯ 4

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	+++
	+++
	+++
	+
	++

ТАБЛИЦЯ 4

Структура сполуки	USP1 IC ₅₀
	++
	+++

USP1 IC₅₀ 50: "+" означає 200 нМ або більше; "++" означає від 100 до менше 200 нМ; "+++" означає від 10 нМ до менше 100 нМ; "++++" означає менше 10 нМ.

5 ПРИКЛАД 219

Мутації P53 і BRCA корелюють з чутливістю до інгібіторів USP1.

Щоб ідентифікувати рак, чутливий до інгібіторів USP1, статус мутації p53 і статус мутації BRCA оцінювали в лініях ракових клітин, які були або чутливі, або нечутливі до інгібіторів USP1.

- У цих експериментах використовувалися два різні формати аналізу. Перший формат аналізу, що називається аналізом довгострокової проліферації (LTP), включав посів ліній ракових клітин в 6-лункові планшети з дуже низькою щільністю в об'ємі середовища 3 мл з метою не розщеплення протягом щонайменше 10 днів (зазвичай 5-20 тис. клітин/лунку). Клітини висівали в день -1, а в день 0 лунки обробляли ДМСО або концентраціями інгібітора USP1, що збільшуються. Протягом всього аналізу клітини, оброблені ДМСО, перевіряли на конфлюентність, і якщо конфлюентність клітин досягала 80%, клітини знову розділяли на 20-40%. Потім співвідношення, необхідне для досягнення цього, застосовували до інших лунок, оброблених інгібітором USP1. Кожні 3-4 дні змінювали середовище, яке містить відповідні концентрації ДМСО або інгібітору USP1. У кінці експерименту зростання клітин вимірювали з використанням реагенту CellTiter-Glo® (Promega), і результати реєстрували за допомогою планшет-рідера SynergyHTX. Другий формат аналізу являв собою аналіз утворення колоній (CFA). Цей аналіз вимагав спочатку встановити, яка щільність посіву клітин дозволила розвинути колонії, чітко перемежуються, на шестилунковому планшеті, коли вони залишалися для зростання на близько 14 днів. Після визначення цієї щільності клітини висівали в день -1, а в день 0 лунки обробляли ДМСО або концентраціями інгібітора USP1, що збільшуються. На 8 день змінювали середовище, що містить відповідні концентрації ДМСО або інгібітора USP1. На 14 день або близько того, коли в лунках, оброблених ДМСО, було видно колонії, що чітко перемежуються, клітини фіксували і забарвлювали з використанням 0,1% кристалічного фіолетового в 10% етанолі протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Планшети візуалізували, потім кількість забарвлення кристалічного фіолетового в кожній лунці визначали кількісно шляхом екстракції кристалічного фіолетового 10% оцтової кислоти і вимірювання оптичної щільності при 565 нм. Результати показані в Таблиці нижче.

ТАБЛИЦЯ 5

Тканина	Довгострокова проліферація - чутливість до інгібітора USP1? (<316нМ)	Аналіз утворення колоній - чутливість до інгібітора USP1? (<316нМ)	Статус BRCA		p53	ATM
			BRCA1	BRCA2		
Молочна залоза	Так	Так	Мутантний	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	Так	Так	Мутантний	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	-	Так	Мутантний	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	-	Так	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	Так	Так	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	Так	-	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Молочна залоза	Так	-	Мутантний	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Молочна залоза	Так	-	Мутантний	Мутантний	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Молочна залоза		Hi	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Яєчник	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Яєчник	Hi	-	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Молочна залоза	Hi	Hi	Мутантний	-	Мутантний	Дикий тип
Молочна залоза	Hi	-	Мутантний	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	Hi	Hi	Мутантний	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	Hi	-	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Мутантний
Яєчник	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Меланома	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Меланома	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип	Дикий тип
Легеня	-	Так	Дикий тип	Мутантний	Мутантний	Дикий тип
Матка	-	Hi	Дикий тип	Мутантний	Мутантний	Мутантний
Сечовий міхур	-	Так	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Кістка	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Нервова система	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Нервова система	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Нервова система	-	Hi	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний

ТАБЛИЦЯ 5

Тканина	Довгострокова проліферація - чутливість до інгібітора USP1? (<316нМ)	Аналіз утворення колоній - чутливість до інгібітора USP1? (<316нМ)	Статус BRCA		p53	ATM
			BRCA1	BRCA2		
Нервова система	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Нервова система	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Шкіра	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
М'які тканини	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Матка	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний
Товста (ободова) кишка*	-	Так	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип	Мутантний
Легеня*		Так	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Товста (ободова) кишка	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний
Нервова система	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний
Молочна залоза	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний
Легеня*	-	Так	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Мутантний
Легеня	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний
Товста (ободова) кишка*	-	Так	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Мутантний
Сечовий міхур	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний
Товста (ободова) кишка	-	Ні	Дикий тип	Мутантний	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Підшлункова залоза	-	Ні	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип	Дикий тип
Товста (ободова) кишка*	-	Так	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип	Дикий тип
Товста (ободова) кишка	-	Ні	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип	Дикий тип
Товста (ободова) кишка*	-	Так	Дикий тип	Мутантний	Мутантний	Дикий тип
Голова і шия	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Підшлункова залоза	-	Ні	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип	Дикий тип
Шийка матки	-	Ні	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип	Дикий тип
Молочна залоза	-	Ні	Дикий тип	Мутантний	Мутантний	Дикий тип
Молочна залоза	-	Ні	Мутантний	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Матка	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип

ТАБЛИЦЯ 5

Тканина	Довгострокова проліферація - чутливість до інгібітора USP1? (<316нМ)	Аналіз утворення колоній - чутливість до інгібітора USP1? (<316нМ)	Статус BRCA		p53	ATM
			BRCA1	BRCA2		
Молочна залоза	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Кістка	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Кістка	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Яєчник	-	Ні	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип	Дикий тип
Молочна залоза	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Яєчник	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Молочна залоза	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Молочна залоза	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Молочна залоза	-	Ні	Дикий тип	Мутантний	Мутантний	Мутантний
Молочна залоза	-	Ні	Дикий тип	Мутантний	Мутантний	Дикий тип
Молочна залоза	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Мутантний
Молочна залоза	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Голова і шия	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Яєчник*	-	Так	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Шкіра*	-	Так	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний
Стравохід	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Голова і шия	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Стравохід	-	Ні	Дикий тип	Мутантний	Мутантний	Дикий тип
Голова і шия	-	Ні	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип
Сечовий міхур*	-	Так	Дикий тип	Дикий тип	Мутантний	Дикий тип

*Чутливість до інгібітора USP1 заснована на одному експерименті.

Ці результати показують, що злоякісні пухлини з мутантним p53 мають підвищену чутливість до інгібіторів USP1, а злоякісні пухлини з мутантним BRCA мають підвищену чутливість до інгібіторів USP1. Раніше повідомлялося, що статус p53 визначає сенсибілізацію інгібітора PARP (Sa et al. Genome Biology, (2019) 20:253) і що статус BRCA1/2 дозволяє прогнозувати ефективність інгібіторів PARP в клініці (Audeh et al. Lancet (2010) 376 (9737), 245-51). Крім того, ці результати вказують на те, що ракові пухлини з мутантним ATM можуть мати підвищену чутливість до інгібіторів USP1. Раніше повідомлялося, що ракові клітини з мутаціями в ATM чутливі до інгібіторів PARP (Wang et al. Translational Oncology (2017) 10, 190-196). Таким чином, інгібітори USP1 можуть бути ефективними в комбінації з інгібіторами PARP.

ПРИКЛАД 220

Визначення розчинності

Певні сполуки розкриття оцінювали на розчинність ADME при pH 2,0 і pH 7,4.

Вихідні розчини готували шляхом додавання кожної сполуки до ДМСО в концентрації 10 мМ. Зразки готували, додаючи по 50 мкл кожного вихідного розчину в окремі флакони. Флакони завантажували на 96-лунковий штатив і сушили. 500 мкл забуференого фосфатом фізіологічного розчину (PBS) pH 7,4 або PBS pH 2,0 додавали в кожен флакон. Потім флакони

струшували при 25 °C і 1100 об/хв протягом 24 годин.

Через 24 години флакони центрифугували при 3220 G і 25 °C протягом 30 хвилин. Рідкий супернатант аналізували за допомогою РХ-МС/МС в порівнянні зі стандартом відомої концентрації. Потім розчинність кожного зразка розраховувалася з використанням такого рівняння:

5

$$[\text{Зразок}] = \frac{1}{n} \cdot \sum (\text{Розрах. конц. зразка} \times \text{DF}_{\text{зразка}})$$

де DF - коефіцієнт розведення.

10

Наступні сполуки розкриття мають значення розчинності ADME, показані в Таблиці 5 нижче.

ТАБЛИЦЯ 6

Зразок	Розчинність при pH 2,0 (мкМ)	Розчинність при pH 7,4 (мкМ)
1	+	+
2	++	+
3	++	+
4	++	+
5	++	+
6	++	+
7	+	+
9	++	++
10	+	+
11	++	++
12	++	++
13	+	+
14	++	+
15	++	++
16	++	+
17	+	+
18	+	+
19	++	++
20	+	+
21	+	+
22	++	+
23	+	+
24	+	+
25	+	+
26	++	+
27	+	+
28	+	+
29	+	+
30	+	+
32	++	+
33	++	++
34	+	+
35	+	+
37	+	+
38	+	+
39	++	+
40	++	+
42	++	++
43	+	++
44	+	+
45	+	+
46	+	+
47	++	++

ТАБЛИЦЯ 6

Зразок	Розчинність при рН 2,0 (мкМ)	Розчинність при рН 7,4 (мкМ)
48	++	+
49	+	+
50	+	+
51	++	+
52	+	+
53	+	+
54	+	+
56	++	+
57	++	++
58	+	+
59	+	+
61	+	+
63	++	+
64	+	+
67	++	+
68	+	+
69	++	++
70	+	+
71	+	+
74	++	++
75	+	+
76	+	+
77	+	+
78	+	+
79	+	+
81	+	+
82	+	+
83	++	+
84	+	+
85	+	+
86	++	++
87	++	++
88	++	++
89	++	++
90	++	++
91	++	+
92	++	++
93	++	++
94	++	+
95	++	+
96	+	+
97	++	+
98	++	++
99	++	+
100	++	+
101	++	+
104	++	++
105	++	+
106	+	+
107	++	++
108	++	+
109	+	+
110	++	++
111	++	+
112	++	+

ТАБЛИЦЯ 6

Зразок	Розчинність при рН 2,0 (мкМ)	Розчинність при рН 7,4 (мкМ)
113	++	++
114	++	++
115	+	+
116	++	+
117	++	++
118	+	+
119	+	++
120	+	+
121	+	+
122	+	+
123	+	+
124	+	+
125	+	+
126	+	+
127	+	+
128	++	++
129	++	+
131	++	+
133	++	++
134	+	+
136	++	+
137	++	++
138	++	++
139	++	++
140	+	+
141	++	+
142	++	+
143	+	+
144	+	+
145	++	++
146	++	++
148	+	+
150	++	++
151	++	++
152	++	++
153	++	++
154	+	+
159	++	++
160	+	+
162	+	+
163	+	+
164	++	+
165	+	+
166	+	+
167	++	+
169	++	+
170	+	+
172	+	+
173	+	+
174	+	+
175	+	+
176	++	+
177	+	+
178	+	+
180	+	+

ТАБЛИЦЯ 6

Зразок	Розчинність при pH 2,0 (мкМ)	Розчинність при pH 7,4 (мкМ)
181	++	+
182	+	+
183	+	+
184	+	+
185	+	+
186	++	++
187	+	+
188	+	+
189	+	+
190	+	+
192	+	+
198	+	+
200	++	++
201	++	+
202	++	+
203	++	++
204	++	++
205	++	++
206	++	+
207	++	++
208	+	+
209	++	++
210	++	++
211	++	++
212	+	+
213	+	+
214	+	+
215	++	++
218	+	+
219	+	+

Розчинність: "+" означає менше 10 мкМ; "++" означає 10 мкМ або більше.

ПРИКЛАД 221

Мікросомальна стабільність печінки

Певні сполуки розкриття оцінювали на метаболічну стабільність ADME в мікросомах печінки людини (HLM) і мікросомах печінки щура (RLM).

Зразки готували шляхом додавання 222,5 мкл основного розчину (100 мМ фосфатного буфера і мікросоми печінки 1 мг/мл (HLM або RLM)) і 25 мкл 10 мМ розчину NADPH в планшети для інкубації, які потім нагрівали протягом 10 хв. Кожну сполуку окремо розчиняли в ДМСО з отриманням 10 мМ вихідних розчинів, які потім розводили ацетонітрилом до 100 мкМ. Реакцію починали додаванням 2,5 мкл 100 мкМ розчину кожної сполуки в окремі планшети для інкубації таким чином, щоб кінцева концентрація кожної сполуки в кожному планшеті становила 1 мкМ.

Відбирали аліквоти по 25 мкл кожного зразка через 0,5, 5, 10, 15, 20 і 30 хвилин, і реакцію зупиняли додаванням 5 об'ємів холодного ацетонітрилу з IS (100 нМ алпразоламу, 200 нМ кофеїну і 100 нМ толбутаміду). Потім зразки центрифугували при 3220 G протягом 30 хвилин і 100 мкл надосадової рідини змішували з 100 мкл надчистої H₂O.

Потім зразки аналізували за допомогою PX-МС/МС. Площі піків визначали за хроматограмами екстрагованих іонів. Значення нахилу (k) визначали шляхом лінійної регресії натурального логарифма відсотка сполуки, що залишився, залежно від кривої часу інкубації. Період напіввиведення in vitro (in vitro t_{1/2}) визначали за величиною нахилу кривої з використанням такого рівняння:

$$\text{in vitro } t_{1/2} = -(0,693/k).$$

Період напіввиведення in vitro (хв) був перетворений на внутрішній кліренс in vitro (in vitro CL_{int}, у мкл/хв/мг білка) з використанням такого рівняння:

$$\text{in vitro CL}_{\text{int}} = \left(\frac{0,693}{(t_{1/2})} \right) \cdot \left(\frac{\text{об'єм інкубації (мл)}}{\text{кількість білка (мг)}} \right)$$

Наступні сполуки розкриття мають значення метаболічної стабільності ADME, показані в Таблиці 6 нижче.

5

ТАБЛИЦЯ 7

Зразок	t _{1/2} (хв) в HLM	t _{1/2} (хв) в RLM
1	+	+
2	+	+
3	++	++
4	+	+
5	+	+
6	+	+
7	++	+
9	+	+
10	+	+
11	+	+
12	+	++
13	++	++
14	++	++
15	+	+
16	+	+
17	++	++
18	++	++
19	++	++
20	++	++
21	+	+
22	+	+
23	++	+
24	+	+
25	+	+
26	++	+
27	++	++
28	++	++
29	++	++
30	+	+
32	+	+
33	++	++
34	++	++
35	++	++
37	++	++
38	+	+
39	+	+
40	+	+
42	+	+
43	+	+
44	+	+
45	+	+
46	+	+
47	+	+
48	++	++
49	++	++
50	++	++
51	++	++
52	++	+

ТАБЛИЦЯ 7

Зразок	$t_{1/2}$ (хв) в HLM	$t_{1/2}$ (хв) в RLM
53	++	++
54	+	+
56	++	++
57	++	++
58	++	++
59	+	+
61	++	+
63	++	+
64	+	+
67	++	++
68	+	+
69	+	+
70	++	+
71	++	++
74	+	+
75	++	++
76	++	++
77	+	+
78	++	++
79	++	++
81	+	+
82	+	+
83	+	+
84	+	+
85	++	++
86	++	++
87	++	++
88	++	+
89	++	++
90	++	++
91	+	+
92	+	++
93	+	+
94	++	+
95	++	+
96	++	++
97	++	++
98	++	+
99	+	+
100	+	+
101	+	+
104	+	+
105	++	++
106	++	++
107	++	++
108	+	+
109	+	+
110	+	++
111	+	++
112	++	++
113	++	+
114	+	+
115	+	+
116	+	+
117	+	+

ТАБЛИЦЯ 7

Зразок	$t_{1/2}$ (хв) в HLM	$t_{1/2}$ (хв) в RLM
118	++	+
119	++	++
120	+	+
121	+	+
122	+	+
123	+	+
124	+	+
125	++	++
127	++	++
128	++	+
129	++	++
131	++	++
133	+	+
134	++	++
136	+	+
137	++	++
138	++	++
139	++	++
140	++	++
141	++	++
142	++	+
143	++	++
144	++	+
145	++	+
146	+	+
148	+	+
150	+	+
151	++	++
152	+	+
153	+	+
154	++	++
159	+	+
160	++	++
162	++	++
163	++	++
164	+	+
165	++	++
166	+	+
167	+	+
169	++	++
170	++	+
172	++	+
173	++	++
174	++	++
175	++	++
176	++	++
177	++	++
178	++	++
180	++	++
181	++	++
182	++	++
183	+	+
184	+	+
185	++	++
186	+	+

ТАБЛИЦЯ 7

Зразок	t _{1/2} (хв) в HLM	t _{1/2} (хв) в RLM
187	++	+
188	++	++
189	++	++
190	+	+
192	+	+
198	++	++
200	++	++
201	+	+
202	+	+
203	+	+
204	++	+
205	++	++
206	+	++
207	+	++
208	++	++
209	+	++
210	++	++
211	+	++
212	++	++
213	++	++
214	++	++
215	++	+
218	++	+
219	++	++

Стабільність HLM/RLM t_{1/2}: "+" означає менше 25 хвилин; "++" означає 25 хвилин або більше.

ПРИКЛАД 222

USP1 необхідний для життєздатності підмножини ліній ракових клітин.

- Для проведення скринінгу виснаження гена CRISPR-Cas9 було сконструйовано близько 500 ліній ракових клітин для експресії Cas9, які згодом були інфіковані лентівірусом, що експресує направляючі РНК, націлені на кожен ген у геномі. Через 14 днів клітини збирали, геномну ДНК екстрагували, і Illumina Sequencing використовували для визначення репрезентативності напрямних, а показник "відсіву" використовували для вимірювання виснаження направляючих, націлених на кожен ген у кожній клітинній лінії. Більш низький показник відсіву вказує на велику чутливість до втрати гена. Показники відсіву для USP1 в різних клітинних лініях представлені на фіг. 1. Ці дані показують, що направляючі, націлені на USP1, були виснажені в підмножині клітинних ліній раку яєчників і раку молочної залози, що вказує на те, що USP1 необхідний для життєздатності цих ліній (фіг. 1). Лінії клітин раку молочної залози показані білим кольором, а лінії клітин раку яєчників показані чорним. Сім із дев'яти найбільш чутливих ліній молочної залози були потрійним негативним раком молочної залози (TNBC), але деякі лінії TNBC були нечутливі до втрати USP1.

USP1 являє собою білок деубіквітинази, який видаляє убіквітин із моноубіквітинованою PCNA (фіг. 2) і FANCD2. Генетичне виснаження CRISPR-Cas9 або фармакологічне інгібування USP1 призводить до посилення моноубіквітування як PCNA, так і FANCD2.

ПРИКЛАД 223

Рівні Rad18 корелюють з чутливістю до втрати USP1

- Щоб визначити особливості, які можуть передбачити чутливість до втрати USP1, експресія генів була проаналізована в усіх близько 500 клітинних лініях. Було виявлено, що рівні мРНК Rad18 корелюють з чутливістю до втрати USP1. Rad18 являє собою убіквітинлігазу E3, яка убіквітинує PCNA (фіг. 2). Раніше повідомлялося, що нокдаун Rad18 призводив до втрати моноубіквітинованої PCNA і що це рятувало нестабільність реплікативної вилки, викликану інгібуванням USP1 в пухлинах, дефіцитних за гомологічною рекомбінацією з мутаціями BRCA1 і BRCA2. (Lim K. et al., "USP1 is required for replication fork stability in BRCA1-deficient tumors," AACR 2018 Meeting, Abstract 333/14.) Тому було несподіваним, що лінії клітин, чутливих до USP1, включали лінії клітин дикого типу BRCA1/2, а також лінії мутантних клітин BRCA1/2

(фіг. 1).

RAD18 раніше не пропонувався навіть в якості потенційного біомаркера чутливості до інгібітору USP1, і, як показано в цьому документі, Rad18 може бути виявлений як в пухлинах, чутливих до USP1, так і нечутливих до USP1 (див. ФІГ 3-6). Однак клітинні лінії, які були найбільш чутливі до інгібіторів USP1, також мали тенденцію мати високі рівні Rad18. На фіг. 3 показана гістограма експресії мРНК Rad18 в близько 500 клітинних лініях, а 20 ліній з найнижчим показником відсіву USP1 вказані в темних стовпцях, що доходять до верхньої частини графіка. Подібним чином на фіг. 4 показано, що показники відсіву USP1 корелювали з рівнями експресії мРНК Rad18 як в лініях раку молочної залози (включаючи TNBC), так і в лініях раку яєчників.

Для подальшого аналізу кореляції рівнів Rad18 і чутливості до інгібіторів USP1 мРНК Rad18 і рівні білка аналізували на панелі чутливих і нечутливих до USP1 ліній. Чутливими клітинними лініями були 59M (лінія раку яєчників дикого типу BRCA1/2) і ES2 (лінія раку яєчників дикого типу BRCA1/2). Нечутливими клітинними лініями були OVI5E (лінія раку яєчників дикого типу BRCA1/2), Hep3B217 (лінія раку печінки дикого типу BRCA1/2) і JHH7 (лінія раку печінки дикого типу BRCA1/2). Рівні мРНК Rad18 визначали за допомогою кількісної ПЛР зі зворотною транскрипцією (qRT-PCR), і було виявлено, що чутливі лінії мають більш високу експресію мРНК Rad18 (фіг. 5). Рівні білка Rad18 досліджували за допомогою вестерн-блоту в тих самих клітинних лініях, і було виявлено, що чутливі лінії мають більш високу експресію рівнів білка Rad18 (фіг. 6).

Ці дані показують, що, хоча Rad18 може бути виявлений як в пухлинах, чутливих до USP1, так і нечутливих до USP1, підвищені рівні мРНК Rad18 і білка корелюють з чутливістю до USP1.

ПРИКЛАД 224

Видалення Rad18 рятує видалення USP1

Було виявлено, що Rad18 грає функціональну роль в чутливості до втрати USP1. Клітини ES2 інфікували лентивірусом, що експресує Cas9, потім піддавали електропорації рибонуклепротеїнами, що містять білок Cas9 і або орієнтиром для негативного контролю (OR1A1), або орієнтиром, націленим на Rad18. Потім клітини інфікували лентивірусом, що експресує направляючі, проти негативного контролю (OR1A1), позитивного летального контролю (EEF2) або одного з чотирьох різних направляючих націлювання на USP1. У клітинах негативного контролю обробка направляючими елементами USP1 знижує життєздатність. Однак генетичне виснаження Rad18 повністю змінило ефект втрати USP1 на життєздатність клітин. (фіг. 7.) Ці дані показують, що видалення Rad18 рятує видалення USP1.

Після повного опису цього винаходу фахівцям у цій області буде зрозуміло, що те ж саме може бути виконано в широкому і еквівалентному діапазоні умов, складів і інших параметрів, не впливаючи на обсяг винаходу або будь-який його варіант здійснення.

Інші варіанти здійснення винаходу будуть очевидні фахівцям в цій області техніки з розгляду опису та практичного застосування винаходу, розкритого в цьому документі. Передбачається, що опис і приклади слід розглядати тільки як ілюстративні, з істинним об'ємом та сенсом винаходу, вказаними в наступній формулі винаходу.

Усі патенти і публікації, цитовані в цьому документі, повністю включені в цей документ за допомогою посилання.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> KSQ Терапія

<120> ЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛОПІРИМІДИНИ ТА ЗАМІЩЕНІ ПУРИНИ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ В ЯКОСТІ УБІКВІТИН-СПЕЦИФІЧНОЇ-ПРОЦЕСИНГОВОЇ ПРОТЕАЗИ 1 (USP1) ІНГІБІТОРІВ

<130> 4195.007PC04/EKS/CLD/JGM

<150> US 62/946263

<151> 2019-12-10

<150> US 62/868616

<151> 28.06.2019

<150> US 62/857986

<151> 06.06.2019

<150> US 62/799423

<151> 31.01.2019

<150> US 62/783014

<151> 20.12.2018

<160> 1
 <170> PatentIn версія 3.5

<210> 1
 5 <211> 785
 <212> БІЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

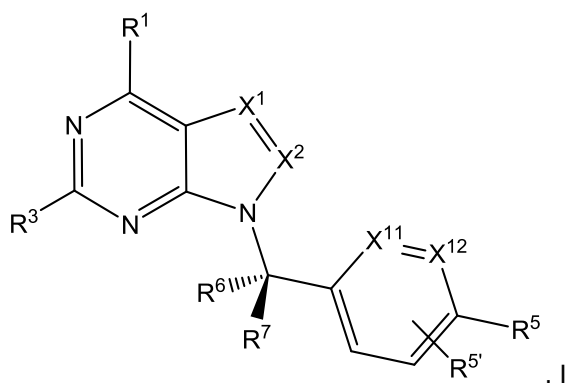
10	Met	Pro	Gly	Val	Ile	Pro	Ser	Glu	Ser	Asn	Gly	Leu	Ser	Arg	Gly	Ser
	1				5					10					15	
	Pro	Ser	Lys	Lys	Asn	Arg	Leu	Ser	Leu	Lys	Phe	Phe	Gln	Lys	Lys	Glu
				20					25					30		
	Thr	Lys	Arg	Ala	Leu	Asp	Phe	Thr	Asp	Ser	Gln	Glu	Asn	Glu	Glu	Lys
			35					40					45			
15	Ala	Ser	Glu	Tyr	Arg	Ala	Ser	Glu	Ile	Asp	Gln	Val	Val	Pro	Ala	Ala
		50					55					60				
	Gln	Ser	Ser	Pro	Ile	Asn	Cys	Glu	Lys	Arg	Glu	Asn	Leu	Leu	Pro	Phe
	65					70					75					80
	Val	Gly	Leu	Asn	Asn	Leu	Gly	Asn	Thr	Cys	Tyr	Leu	Asn	Ser	Ile	Leu
20				85						90					95	
	Gln	Val	Leu	Tyr	Phe	Cys	Pro	Gly	Phe	Lys	Ser	Gly	Val	Lys	His	Leu
				100					105					110		
	Phe	Asn	Ile	Ile	Ser	Arg	Lys	Lys	Glu	Ala	Leu	Lys	Asp	Glu	Ala	Asn
			115					120					125			
25	Gln	Lys	Asp	Lys	Gly	Asn	Cys	Lys	Glu	Asp	Ser	Leu	Ala	Ser	Tyr	Glu
		130					135					140				
	Leu	Ile	Cys	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Ile	Ile	Ser	Val	Glu	Gln	Leu	Gln
	145					150					155					160
	Ala	Ser	Phe	Leu	Leu	Asn	Pro	Glu	Lys	Tyr	Thr	Asp	Glu	Leu	Ala	Thr
30				165						170					175	
	Gln	Pro	Arg	Arg	Leu	Leu	Asn	Thr	Leu	Arg	Glu	Leu	Asn	Pro	Met	Tyr
				180					185					190		
	Glu	Gly	Tyr	Leu	Gln	His	Asp	Ala	Gln	Glu	Val	Leu	Gln	Cys	Ile	Leu
			195					200					205			
35	Gly	Asn	Ile	Gln	Glu	Thr	Cys	Gln	Leu	Leu	Lys	Lys	Glu	Glu	Val	Lys
		210					215					220				
	Asn	Val	Ala	Glu	Leu	Pro	Thr	Lys	Val	Glu	Glu	Ile	Pro	His	Pro	Lys
	225					230					235					240
	Glu	Glu	Met	Asn	Gly	Ile	Asn	Ser	Ile	Glu	Met	Asp	Ser	Met	Arg	His
40				245						250					255	
	Ser	Glu	Asp	Phe	Lys	Glu	Lys	Leu	Pro	Lys	Gly	Asn	Gly	Lys	Arg	Lys
			260						265					270		
	Ser	Asp	Thr	Glu	Phe	Gly	Asn	Met	Lys	Lys	Lys	Val	Lys	Leu	Ser	Lys
			275					280					285			
45	Glu	His	Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Asn	Gln	Arg	Gln	Thr	Arg	Ser	Lys	Arg
		290					295					300				
	Lys	Ala	Thr	Ser	Asp	Thr	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Lys	Ile	Ile	Pro	Lys
	305					310					315					320
	Tyr	Ile	Ser	Glu	Asn	Glu	Ser	Pro	Arg	Pro	Ser	Gln	Lys	Lys	Ser	Arg
50				325						330					335	
	Val	Lys	Ile	Asn	Trp	Leu	Lys	Ser	Ala	Thr	Lys	Gln	Pro	Ser	Ile	Leu
			340						345					350		
	Ser	Lys	Phe	Cys	Ser	Leu	Gly	Lys	Ile	Thr	Thr	Asn	Gln	Gly	Val	Lys
			355					360					365			
55	Gly	Gln	Ser	Lys	Glu	Asn	Glu	Cys	Asp	Pro	Glu	Glu	Asp	Leu	Gly	Lys
		370					375					380				
	Cys	Glu	Ser	Asp	Asn	Thr	Thr	Asn	Gly	Cys	Gly	Leu	Glu	Ser	Pro	Gly
	385					390					395					400

	Asn	Thr	Val	Thr	Pro	Val	Asn	Val	Asn	Glu	Val	Lys	Pro	Ile	Asn	Lys
					405					410					415	
	Gly	Glu	Glu	Gln	Ile	Gly	Phe	Glu	Leu	Val	Glu	Lys	Leu	Phe	Gln	Gly
				420					425					430		
5	Gln	Leu	Val	Leu	Arg	Thr	Arg	Cys	Leu	Glu	Cys	Glu	Ser	Leu	Thr	Glu
			435					440					445			
	Arg	Arg	Glu	Asp	Phe	Gln	Asp	Ile	Ser	Val	Pro	Val	Gln	Glu	Asp	Glu
		450					455					460				
10	Leu	Ser	Lys	Val	Glu	Glu	Ser	Ser	Glu	Ile	Ser	Pro	Glu	Pro	Lys	Thr
	465					470					475					480
	Glu	Met	Lys	Thr	Leu	Arg	Trp	Ala	Ile	Ser	Gln	Phe	Ala	Ser	Val	Glu
					485					490						495
	Arg	Ile	Val	Gly	Glu	Asp	Lys	Tyr	Phe	Cys	Glu	Asn	Cys	His	His	Tyr
				500					505					510		
15	Thr	Glu	Ala	Glu	Arg	Ser	Leu	Leu	Phe	Asp	Lys	Met	Pro	Glu	Val	Ile
			515					520					525			
	Thr	Ile	His	Leu	Lys	Cys	Phe	Ala	Ala	Ser	Gly	Leu	Glu	Phe	Asp	Cys
		530					535					540				
20	Tyr	Gly	Gly	Gly	Leu	Ser	Lys	Ile	Asn	Thr	Pro	Leu	Leu	Thr	Pro	Leu
	545					550					555					560
	Lys	Leu	Ser	Leu	Glu	Glu	Trp	Ser	Thr	Lys	Pro	Thr	Asn	Asp	Ser	Tyr
					565					570					575	
	Gly	Leu	Phe	Ala	Val	Val	Met	His	Ser	Gly	Ile	Thr	Ile	Ser	Ser	Gly
				580					585					590		
25	His	Tyr	Thr	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Ser	Leu	Glu	Leu
			595					600					605			
	Asp	Lys	Gly	Asn	Phe	Val	Val	Asp	Gln	Met	Cys	Glu	Ile	Gly	Lys	Pro
		610					615					620				
30	Glu	Pro	Leu	Asn	Glu	Glu	Glu	Ala	Arg	Gly	Val	Val	Glu	Asn	Tyr	Asn
	625					630					635					640
	Asp	Glu	Glu	Val	Ser	Ile	Arg	Val	Gly	Gly	Asn	Thr	Gln	Pro	Ser	Lys
					645					650					655	
	Val	Leu	Asn	Lys	Lys	Asn	Val	Glu	Ala	Ile	Gly	Leu	Leu	Gly	Gly	Gln
				660					665					670		
35	Lys	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Leu	Tyr	Asn	Lys	Ala	Ser	Asn	Pro	Asp
			675					680					685			
	Lys	Val	Ala	Ser	Thr	Ala	Phe	Ala	Glu	Asn	Arg	Asn	Ser	Glu	Thr	Ser
		690					695					700				
40	Asp	Thr	Thr	Gly	Thr	His	Glu	Ser	Asp	Arg	Asn	Lys	Glu	Ser	Ser	Asp
	705					710					715					720
	Gln	Thr	Gly	Ile	Asn	Ile	Ser	Gly	Phe	Glu	Asn	Lys	Ile	Ser	Tyr	Val
					725					730					735	
	Val	Gln	Ser	Leu	Lys	Glu	Tyr	Glu	Gly	Lys	Trp	Leu	Leu	Phe	Asp	Asp
				740					745					750		
45	Ser	Glu	Val	Lys	Val	Thr	Glu	Glu	Lys	Asp	Phe	Leu	Asn	Ser	Leu	Ser
			755					760					765			
	Pro	Ser	Thr	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Pro	Tyr	Leu	Leu	Phe	Tyr	Lys	Lys
		770					775					780				
50	Leu															
	785															

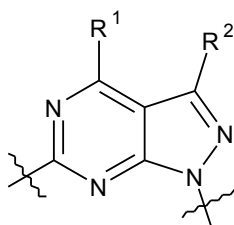
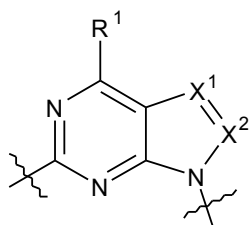
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I:

5



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:



10

являє собою

;

кожен із R¹ і R² незалежно вибраний з гідрогену, галогену, ціано та алкілу;

R³ являє собою необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений піридил, необов'язково заміщений піримідиніл або необов'язково заміщений піразоліл;

15 причому необов'язкові замісники на R³ незалежно вибрані з галогену, ціано, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкілу, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкілу, аралкілокси, алкілтію, алкілсульфонілу, алкілу, 2-метоксіетокси, циклоалкілу, гетероцикло, (гетероцикло)алкілу, циклопропокси, циклобутокси та (тетрагідрофуран-3-іл)окси, де вказаний циклоалкіл необов'язково заміщений алкілом, і де вказаний гетероцикло необов'язково заміщений алкілом;

20 X¹¹ являє собою CH, а X¹² вибраний з N і CH;

R⁵ вибраний з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, ціано та галогену;

R⁵ являє собою необов'язково заміщений імідазоліл, необов'язково заміщений піразоліл або необов'язково заміщений триазоліл,

25 причому необов'язкові замісники на R⁵ незалежно вибрані з галогену, нітро, ціано, алкілу, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, алкілтію, галогеналкілу, галогеналкокси, гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, (карбоксамідо)алкілу, (циклоалкіл)алкілу, (гетероцикло)алкілу, гетероцикло, гетероарилу та циклоалкілу, де вказаний гетероцикло необов'язково заміщений алкілом; та

30 2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ являє собою необов'язково заміщений феніл, причому феніл необов'язково заміщений в положенні 2, необов'язково заміщений в положенні 6, необов'язково дизаміщений у положеннях 2 і 6 або необов'язково дизаміщений у положеннях 2 і 3.

35 3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ являє собою необов'язково заміщений пірид-3-іл або необов'язково заміщений пірид-4-іл, причому пірид-3-іл необов'язково заміщений у положенні 2, необов'язково заміщений у положенні 4 або необов'язково дизаміщений у положеннях 2 і 4; та причому пірид-4-іл необов'язково заміщений у положенні 3, необов'язково заміщений у положенні 5 або необов'язково дизаміщений у положеннях 3 і 5.

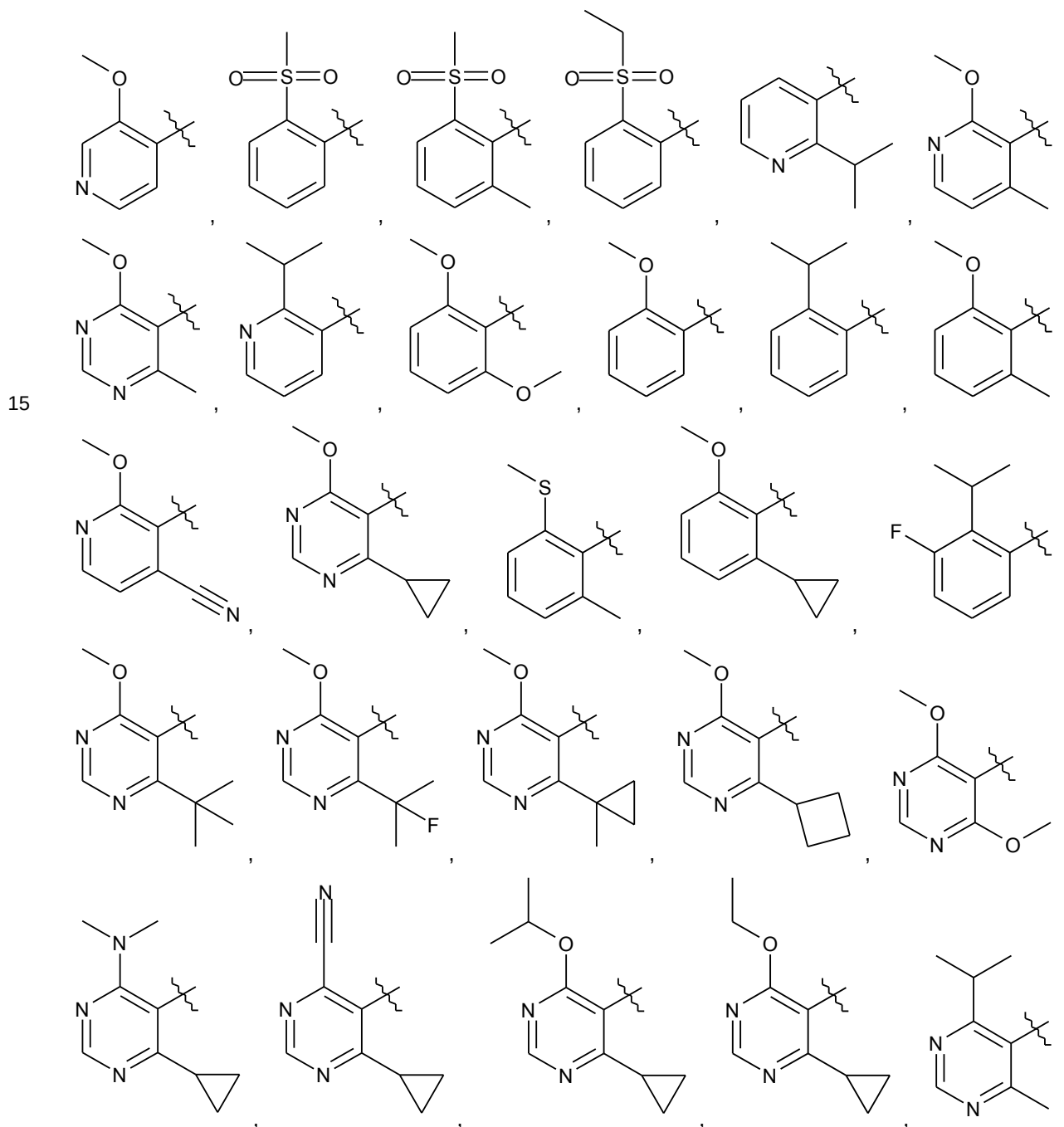
40 4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ являє собою необов'язково заміщений піримідин-5-іл, причому піримідин-5-іл необов'язково заміщений в положенні 4, необов'язково заміщений в положенні 6, необов'язково дизаміщений у положеннях 4 і 6 або

необов'язково тризаміщений у положеннях 2, 4 і 6.

5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ являє собою необов'язково заміщений піразол-5-іл, причому піразол-5-іл необов'язково заміщений в положенні 1, необов'язково заміщений в положенні 4 або необов'язково дизаміщений у положеннях 1 і 4.

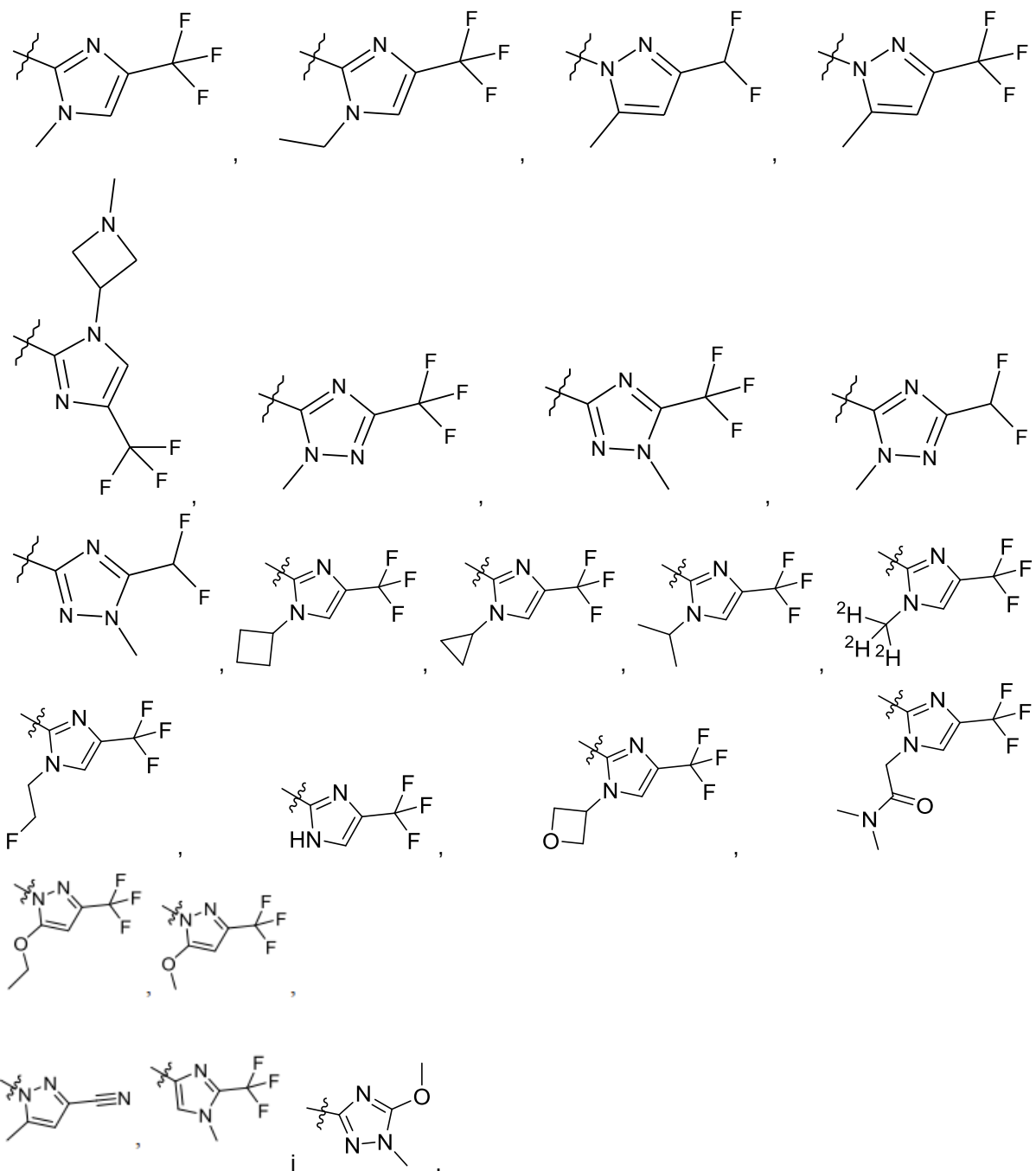
6. Сполука за будь-яким із пп. 2-5, де R³ є заміщеним і замісники незалежно вибрані з метокси, дейтерометокси, етокси, ізопропокси, трет-бутокси, дифторметокси, 2-фторетокси, 2-метоксіетокси, циклопропокси, циклобутокси, (тетрагідрофуран-3-іл)окси, бензилокси, метилу, етилу, ізопропілу, 2-фторізопропілу, трет-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, метилциклопропілу, піролідин-1-ілу, азетидин-1-ілу, метиламіно, диметиламіно, ціано, галогену, метилтію, метилсульфонілу і етилсульфонілу.

7. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 вибраний з групи, яка складається з:





- 10



15. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

- 10 6-(3-метоксипіридин-4-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-6-(2-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 15 1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-6-(2-метил-6-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(2-(етилсульфоніл)феніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 1-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1H-піразол-1-іл)бензил)-6-(2-ізопропілпіридин-3-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 20 6-(2-метокси-4-метилпіридин-3-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-метокси-6-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;

- 6-(2-ізопропілпіридин-3-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(2,6-диметоксифеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
5 6-(2-метоксифеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-
d]піримідину;
6-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-
d]піримідину;
6-(2-метокси-6-метилфеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
10 2-метокси-3-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-
d]піримідин-6-іл)ізонікотинонітрилу;
2-(2-ізопропілфеніл)-9-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-9Н-пурина;
6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
15 6-(2-ізопропілпіридин-3-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-6-(2-метил-6-(метилтіо)феніл)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
20 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-
іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(2-циклопропіл-6-метоксифеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-(1-(1-метилазетидин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-
25 1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(2-ізопропілфеніл)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)феніл)етил)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(2-ізопропілфеніл)-4-метил-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
30 6-(3-фтор-2-ізопропілфеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(2-ізопропілфеніл)-3-метил-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(2-ізопропілфеніл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-
35 d]піримідину;
6-(4-(трет-бутил)-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(4-(2-фторпропан-2-іл)-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-
2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
40 6-(4-метокси-6-(1-метилциклопропіл)піримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-
імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(4-циклобутил-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
(S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)феніл)етил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
45 (R)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)феніл)етил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(4-циклопропіл-6-етоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
50 6-(4-циклопропіл-6-ізопропоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
6-циклопропіл-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-
d]піримідин-6-іл)піримідин-4-карбонітрилу;
6-циклопропіл-N,N-диметил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
55 піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-аміну;
6-(4,6-диметоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)бензил)-1Н-
піразоло[3,4-d]піримідину;
6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-
іл)бензил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідину;
60 6-(4-ізопропіл-6-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)бензил)-

- 1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-6-(4-метил-6-(метилтіо)піримідин-5-іл)-
 1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-8-метил-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-
 5 1-іл)бензил)-9H-пурину;
 1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-6-(4-метил-6-
 (метилсульфоніл)піримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-(2-метоксіетокси)-6-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-
 10 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(1-ізопропіл-4-метил-1H-піразол-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-
 1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(1-ізопропіл-4-метокси-1H-піразол-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-
 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-
 15 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 2-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-7-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)бензил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину; і
 5-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)бензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину;
 20 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 16. Сполука, вибрана з групи, що складається з:
 6-(4,6-діетоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-
 піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-
 25 а]піразин-3-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-
 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(1-циклопропіл-4-метокси-1H-піразол-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 30 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-((6-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-
 іл)піридин-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 (R)-6-(4-циклобутил-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)феніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 (S)-6-(4-циклобутил-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 35 іл)феніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 (R)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)феніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 (S)-6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)феніл)етил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 40 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-2-(трифторметил)-1H-імідазол-4-
 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-(2-фторпропан-2-іл)-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-
 2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-(4-(5-етокси-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-
 45 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1-((6-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)піридин-3-іл)метил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 1-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксипіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-
 5-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу;
 50 6-(4-циклопропіл-1-етил-1H-піразол-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-(метокси-d₃)піримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-циклопропіл-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-
 55 d]піримідин-6-іл)піримідин-4-карбонітрилу;
 6-(4-циклопропокси-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклобутоксид-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-
 іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 60 6-(4-циклопропіл-6-(дифторметокси)піримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-

[illegible]

- піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-(2-метоксіетокси)-6-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксіпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-(1-метилазетидин-3-іл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-метокси-6-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 3-(1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піколінонітрилу;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксіпіримідин-5-іл)-1-(4-(3-(дифторметил)-5-метил-1H-піразол-1-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-циклопропіл-N-метил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-аміну;
 1-(4-(5-метокси-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)бензил)-6-(4-метокси-6-метилпіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-((тетрагідрофуран-3-іл)окси)піримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-(бензилокси)-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-етил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксіпіримідин-5-іл)-1-(4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-(бензилокси)-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксіпіримідин-5-іл)-1-(4-(5-метокси-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 2-(2-(4-((6-(4-циклопропіл-6-метоксіпіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл)-N,N-диметилацетаміду;
 6-циклопропіл-N,N-диметил-5-(1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іл)піримідин-4-аміну;
 6-(4-циклопропіл-6-метоксіпіримідин-5-іл)-1-(4-(5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-циклопропіл-6-(піролідин-1-іл)піримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину;
 6-(4-(азетидин-1-іл)-6-циклопропілпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідину; і
 5-(4-циклопропіл-6-метоксіпіримідин-5-іл)-3-(4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідину,
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
17. Сполука за п. 1, де сполука являє собою 6-(4-циклопропіл-6-метоксіпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин або її фармацевтично прийнятну сіль.
18. Сполука за п. 1, де сполука являє собою 6-(4-циклопропіл-6-метоксіпіримідин-5-іл)-1-(4-(1-ізопропіл-4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)бензил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин.
19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.
20. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятної солі, для лікування раку.
21. Застосування за п. 20, де рак вибраний з групи, що складається з раку легені, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), раку товстої кишки, раку сечового міхура, остеосаркоми, раку яєчників, раку шкіри і раку молочної залози.
22. Набір, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію за п. 19, та інструкції із введення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції пацієнтові, який страждає на рак.
23. Набір за п. 22, за яким рак вибраний з групи, що складається з раку легені, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), раку товстої кишки, раку сечового міхура, остеосаркоми, раку яєчників, раку шкіри і раку молочної залози.
24. Спосіб лікування раку у пацієнта, який включає введення пацієнтові сполуки за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтичної композиції за п. 19.
25. Спосіб за п. 24, за яким рак вибраний з групи, яка складається з гематологічного раку, лімфатичного раку, раку з недостатністю шляху репарації пошкоджень ДНК, раку з дефіцитом

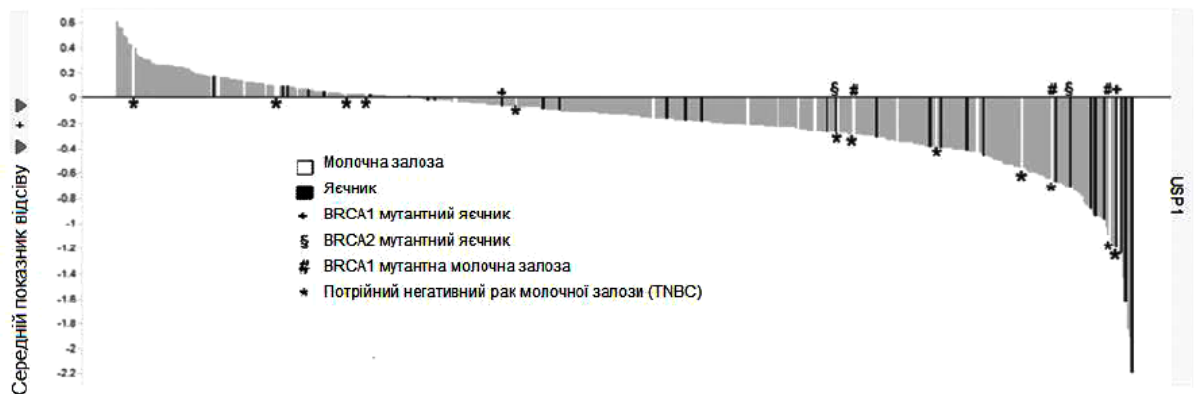
гомологічної рекомбінації, раку, що включає ракові клітини з мутацією в гені, який кодує p53, і раку, що включає ракові клітини з мутацією втрати функції в гені, який кодує p53.

26. Спосіб за п. 25, за яким рак вибраний з групи, що складається з раку легені, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), раку товстої кишки, раку сечового міхура, остеосаркоми, раку яєчників, раку шкіри і раку молочної залози.

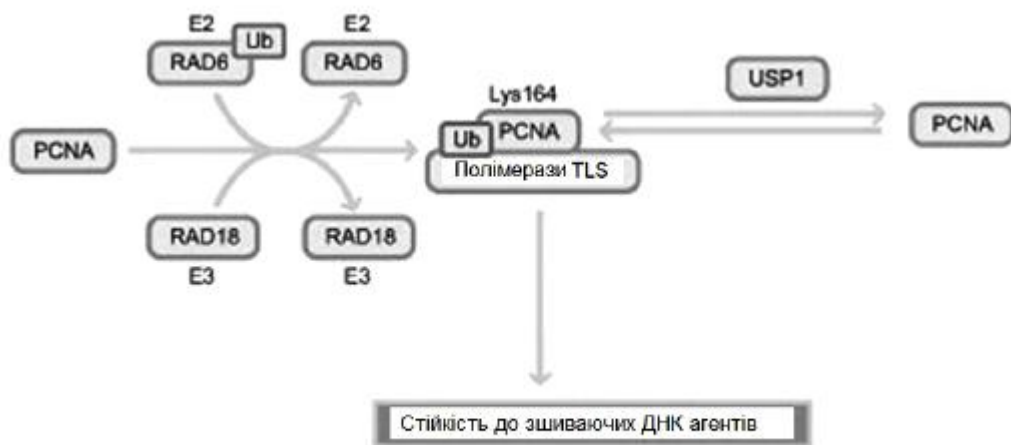
27. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування раку.

28. Застосування за п. 27, де рак вибраний з групи, яка складається з гематологічного раку, лімфатичного раку, раку з недостатністю шляху репарації пошкоджень ДНК, раку з дефіцитом гомологічної рекомбінації, раку, що включає ракові клітини з мутацією в гені, який кодує p53, і раку, що включає ракові клітини з мутацією втрати функції в гені, який кодує p53.

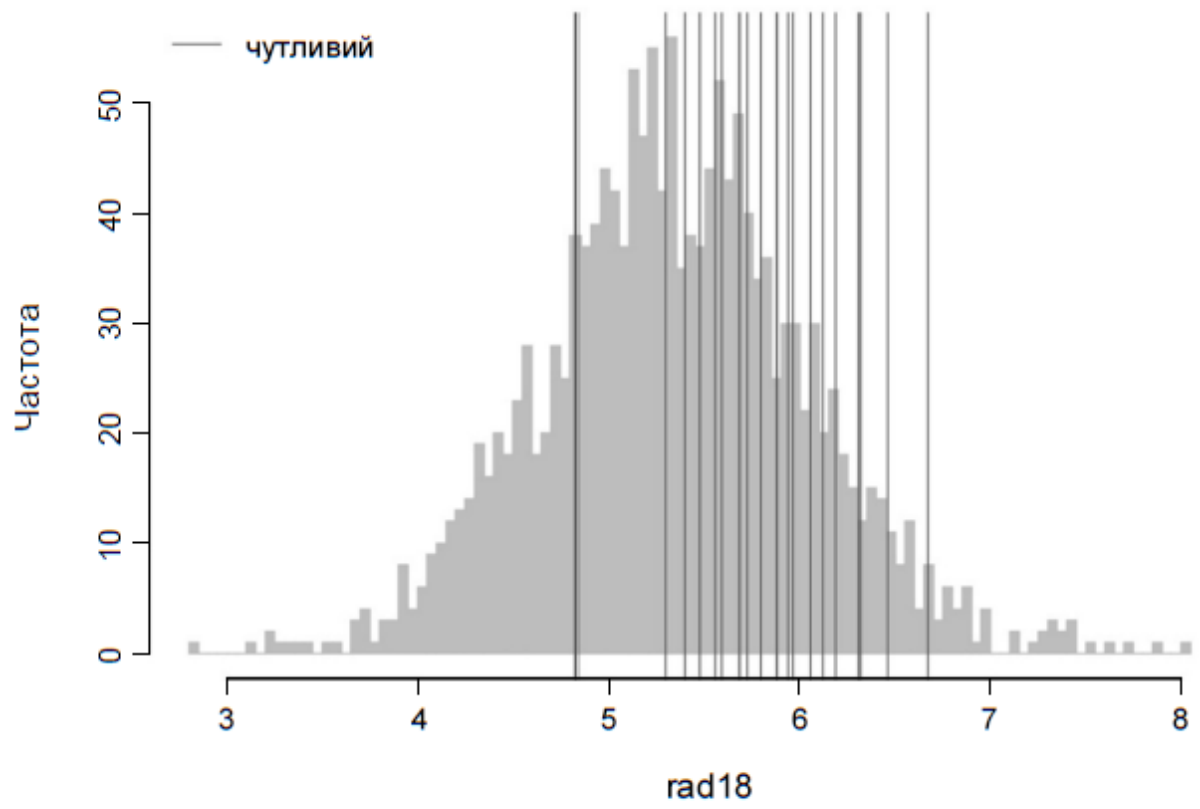
29. Застосування за п. 27, де рак вибраний з групи, що складається з раку легені, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), раку товстої кишки, раку сечового міхура, остеосаркоми, раку яєчників, раку шкіри і раку молочної залози.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

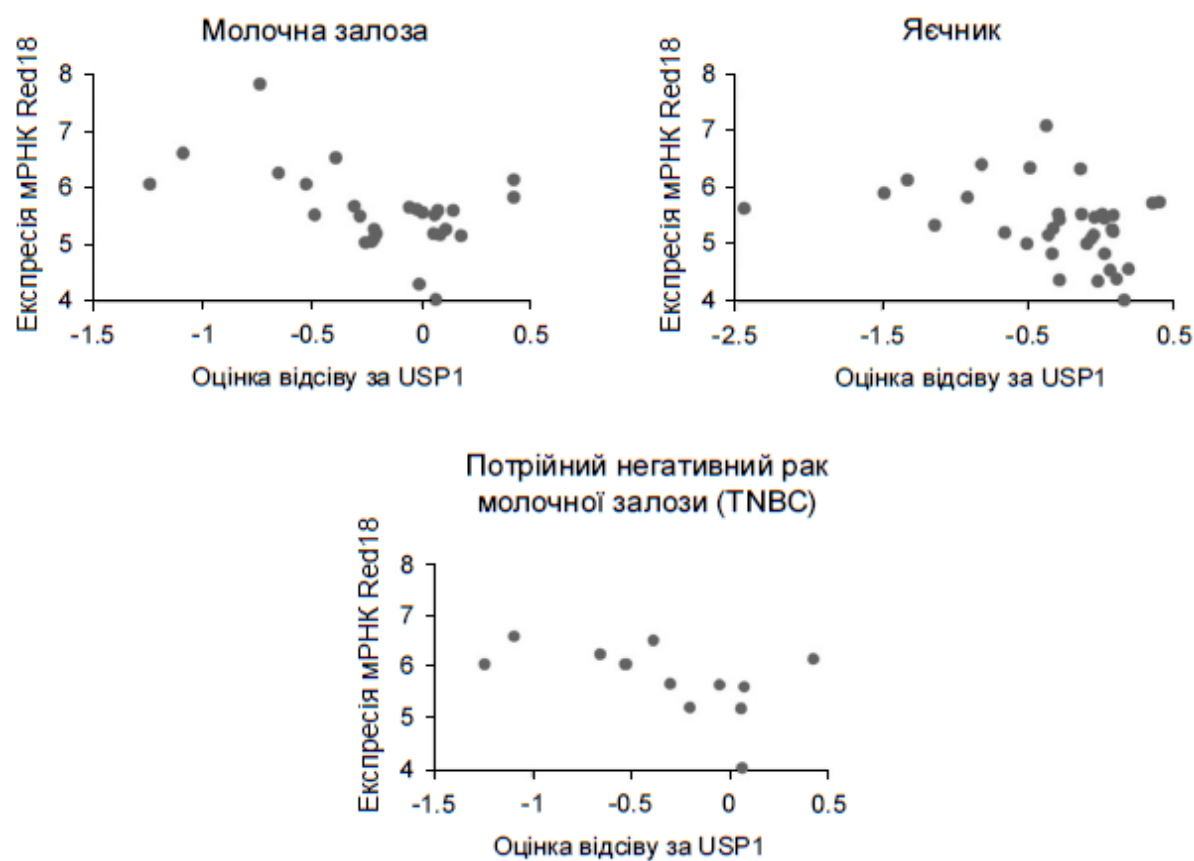


Fig. 4

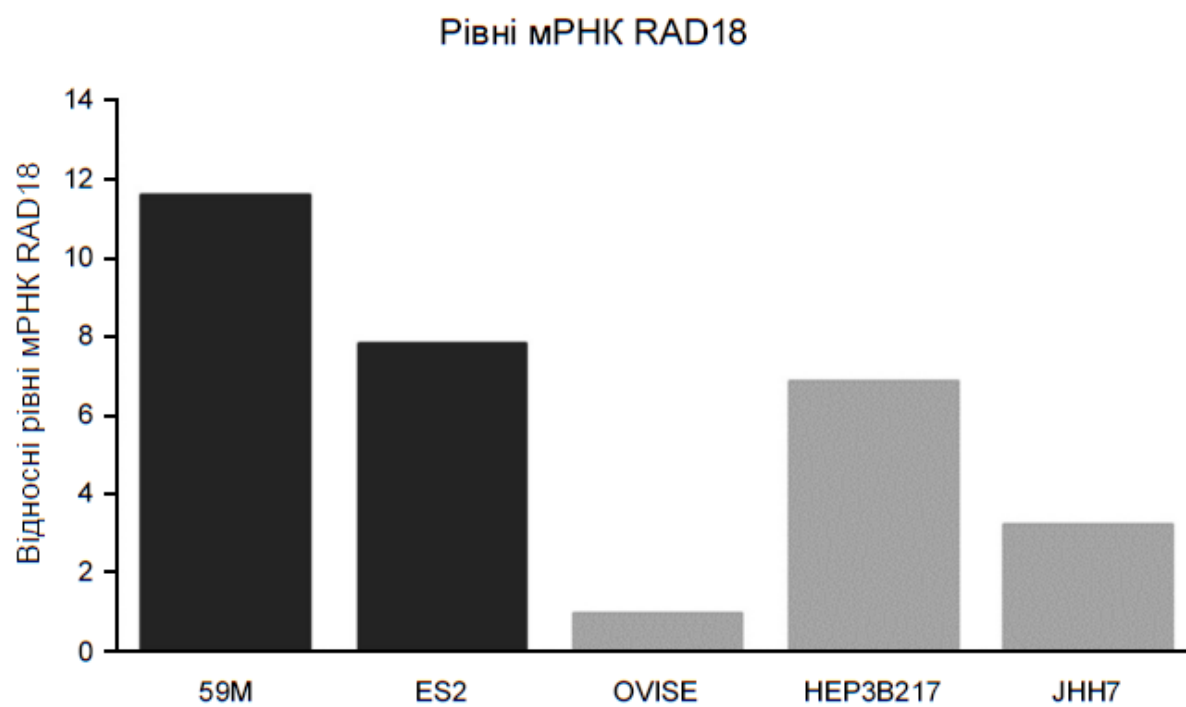
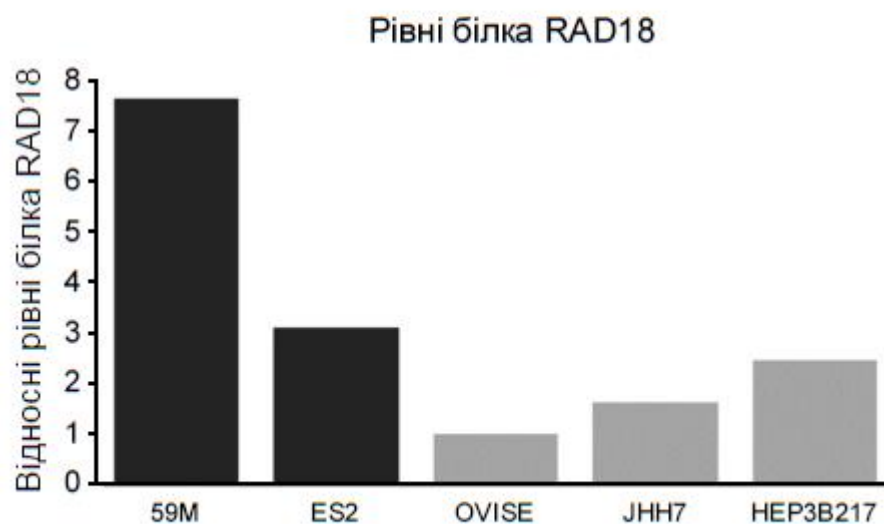
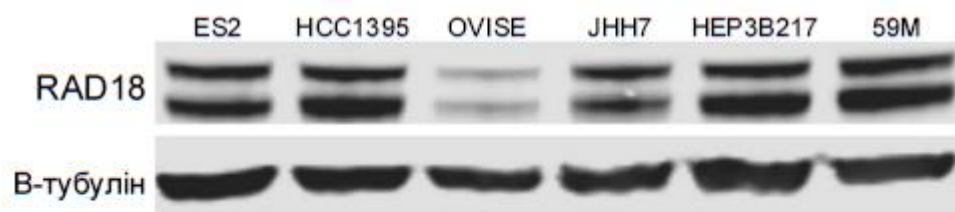
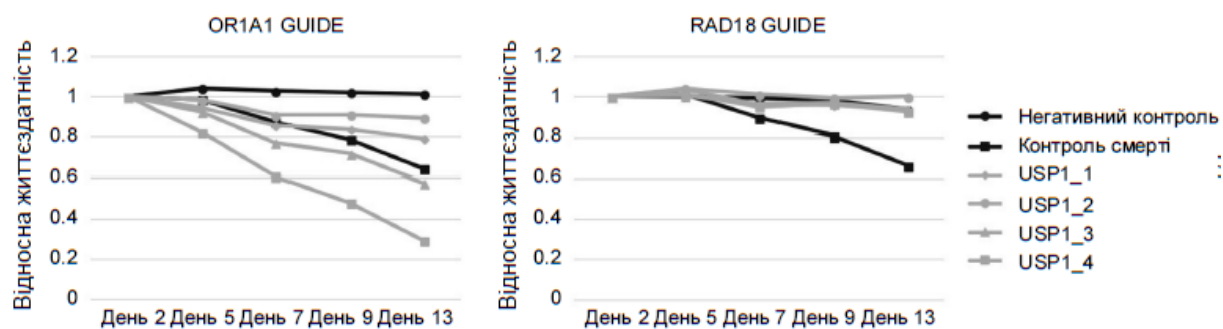


Fig. 5



Фиг. 6



Фиг. 7