УКРАЇНА

(19) UA **(11) 130995** **(13) C2**

(51) МПК
C07D 213/02 (2006.01)
C07D 231/02 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
C07D 261/02 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2022 04163**

(22) Дата подання заявки: **05.05.2021**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **09.07.2026**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **PCT/CN2020/088590, 63/125,733**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **05.05.2020, 15.12.2020**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **CN, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **19.07.2023, Бюл.№ 29**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **08.07.2026, Бюл.№ 27**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT **PCT/US2021/030842, 05.05.2021**

(72) Винахідник(и):
Тан Сіньсін (CN),
Горан Джошуа Кортні (US),
Менте Скот Річард (US),
Пеліш Генрі Єфрем (US),
Шайр Меттью Д. (US),
Тангпеерачайкул Анупонг (US)

(73) Володілець (володільці):
НУВАЛЕНТ, ІНК.,
One Broadway, 14th Floor, Cambridge, Massachusetts 02142, United States of America (US)

(74) Представник:
Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2014/0135339 A1, 15.05.2014
US 7312225 B2, 25.12.2007
WO 2015/050989 A2, 09.04.2015
PUBCHEM, SID 327469789, Available Date: 25 January 2017 [retrieved on 02 September 2021]., Retrieved from the Internet
EP 3415518 A1, 19.12.2018
WO 2019/149131 A1, 08.08.2019
WO 2016/026423 A1, 25.02.2016

UA 130995 C2

(54) ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ АГЕНТИ НА ОСНОВІ ГЕТЕРОАРОМАТИЧНОГО МАКРОЦИКЛІЧНОГО ЕТЕРУ

(57) Реферат:

Розкрито гетероциклічні гетероароматичні макроциклічні етерні сполуки, фармацевтично прийнятні солі сполук та їх фармацевтичні композиції. Винахід додатково стосується способів лікування або запобігання раку з використанням гетероциклічних гетероароматичних макроциклічних етерних сполук, фармацевтично прийнятних солей сполук та їх фармацевтичних композицій.

СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заявка заявляє пріоритет за патентною заявкою [PCT № PCT/CN2020/088590, поданою 5 травня 2020 р.; та попередньою патентною заявкою № 63/125733, поданою 15 грудня 2020 р.]; які обидві в повному обсязі включені до цього документа за допомогою посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рецепторні тирозинкінази (RTK) являють собою ферменти клітинної поверхні, які отримують зовнішні сигнали, як-от сигнали росту або поділу, і передають ці сигнали в клітину за допомогою кіназної активності. Багато RTK є протоонкогенами; аберантна активність RTK може зумовлювати виживання, зростання і проліферацію клітин, призводячи до раку та подібних порушень. Ця аберантна кіназна активність може бути викликана мутаціями, як-от активуючі мутації в кіназному домені, генними перебудовами, результатом яких є злиті білки, що містять інтактний кіназний домен, ампліфікацією та іншими змінами. Протоонкогени RTK включають ROS1, кіназу анапластичної лімфоми (ALK), NTRK1 (кодує TRKA), NTRK2 (кодує TRKB) та NTRK3 (кодує TRKC).

ROS1 є протоонкогеном RTK, при цьому перебудови ROS1 були виявлені у випадках недрібноклітинного раку легені (НДРЛ), гліобластоми, запальної міофібробластичної пухлини (ЗМП), холангіокарциноми, раку яєчника, раку шлунка, колоректального раку, ангіосаркоми та шпіцоїдної меланоми. Онкогенні злиття гена ROS1 містять кіназний домен ROS1 (3'-область), злитий з 5'-областю низки генів-партнерів. Приклади генів-партнерів зі злиття ROS1, що зустрічаються у випадку НДРЛ, включають SLC34A2, CD74, TPM3, SDC4, EZR, LRIG3, KDELR2, CEP72, CLTL, CTNND2, GOPC, GPRC6A, LIMA1, LRIG3, MSN, MYO5C, OPRM1, SLC6A17 (імовірно), SLMAP, SRSF6, TFG, TMEM106B, TPD52L1, ZCCHC8 і CCDC6. Інші партнери зі злиття включають CAPRIN1, CEP85L, CHCHD3, CLIP1 (імовірно), EEF1G, KIF21A (імовірно), KLC1, SART3, ST13 (імовірно), TRIM24 (імовірно), ERC1, FIP1L1, HLAA, KIAA1598, MYO5A, PPFIBP1, PWWP2A, FN1, YWHAE, CCDC30, NCOR2, NFKB2, APOB, PLG, RBP4 і GOLGB1.

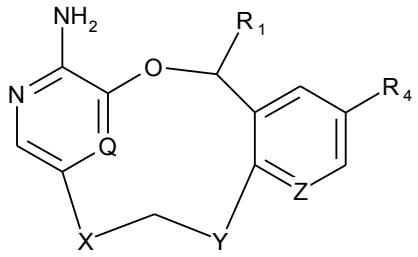
ALK є протоонкогеном RTK, при цьому перебудови ALK були виявлені в багатьох випадках раку, включаючи НДРЛ, анапластичну великоклітинну лімфому (АВКЛ), ЗМП, дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ), плоскоклітинну карциному стравоходу (ПККС), ниркову медулярну карциному, нирково-клітинну карциному, рак молочної залози, рак товстої кишки, серозну карциному яєчника, папілярний рак щитовидної залози та шпіцоїдні пухлини, а активуючі мутації ALK були виявлені у випадку нейробластоми. Онкогенні злиття гена ALK містять кіназний домен ALK (3'-область), злитий з 5'-областю більш ніж 20 різних генів-партнерів, серед яких найбільш поширеними є EML4 при НДРЛ та NPM при АВКЛ. Інші гени-партнери включають TMP1, WDCP, GTF2IRD1, TPM3, TPM4, CLTC, LMNA, PRKAR1A, RANBP2, TFG, FN1, KLC1, VCL, STRN, HIP1, DCTN1, SQSTM1, TPR, CRIM1, PTPN3, FBXO36, ATIC і KIF5B.

NTRK1, NTRK2 і NTRK3 є протоонкогенами RTK, які кодують кінази сімейства TRK, при цьому хромосомні перебудови NTRK1, NTRK2 і NTRK3 були виявлені з низькою частотою у випадках багатьох видів раку. Однак у разі лікування ROS1-позитивних або ALK-позитивних пацієнтів інгібування TRK, зокрема у центральній нервовій системі (ЦНС), було пов'язане з небажаними явищами, включаючи запаморочення/атаксію/порушення ходи, парестезію, набір маси та когнітивні зміни.

Агенти, які згідно з відомим рівнем техніки використовували для лікування онкогенних ROS1 і ALK, мають істотні недоліки. Ці недоліки можуть виявлятися у вигляді одного або більше з наступного: пов'язане інгібування TRK, обмеження активності ЦНС і неадекватна активність проти мутацій резистентності. Лікування ROS1-позитивних або ALK-позитивних пацієнтів, що супроводжується інгібуванням TRK, пов'язане з небажаними явищами, зокрема в ЦНС, включаючи запаморочення/атаксію/порушення ходи, парестезію, набір маси та когнітивні зміни. Додатково існує потреба в інгібіторах кіназного домену ROS1 дикого типу, що здатні проникати в ЦНС і не зачіпають TRK, і ROS1 з набутими мутаціями резистентності, що виникають окремо або в комбінації, включаючи G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K і L2086F. Аналогічно, існує необхідність в інгібіторах ALK, що здатні проникати в ЦНС і не зачіпають TRK, з набутими мутаціями резистентності. Повідомлялося про низку мутацій лікарської резистентності ALK, що виникають окремо або комбінації, включаючи G1202R, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, 1151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T і F1245V.

СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

Розкритий у цьому документі аспект представляє сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятну сіль:



(I)

де

Q являє собою CH або N;

Z являє собою CR5 або N;

X являє собою 5-членний гетероарилен, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню і сірки; причому 5-членний гетероарилен заміщений 0, 1 або 2 R2;

Y являє собою гетероарилен, вибраний із групи, що складається з 1,2*-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-оксадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2,5-оксадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2-оксазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-оксазолілену, 2*,3-заміщеного піразинілену, 1*,5-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піридазинілену, 2*,3-заміщеного піридинілену, 4*,5-заміщеного піримідинілену, 2*,3-заміщеного піролілену, 5*,6-заміщеного 1,2,3,4-тетразинілену, 1*,5-заміщеного 1,2,3,4-тетразолілену, 1,5*-заміщеного 1,2,3,4-тетразолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тіадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2,5-тіадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2-тіазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-тіазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тріазинілену, 5*,6-заміщеного 1,2,4-тріазинілену, 5,6*-заміщеного 1,2,4-тріазинілену, 1*,5-заміщеного 1,2,3-тріазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тріазолілену, 1*,5-заміщеного 1,2,4-тріазолілену, 1,5*-заміщеного 1,2,4-тріазолілену та 3*,4-заміщеного 1,2,4-тріазолілену; причому гетероарилен заміщений 0, 1 або 2 R3;

* вказує точку приєднання X або Y до метиленової групи, пов'язаної з X та Y;

в Y атом альфа гетероариленового кільця в точці приєднання до метиленової групи і бета в точці приєднання до ароматичного кільця, що містить Z, являє собою азот;

R1 вибраний із групи, що складається з H, метилу і гідроксиметилу;

кожен R2 незалежно вибраний із групи, що складається з H, CN, галогену, C1-4 алкокси, C1-4 алкілу, галоген-C1-4 алкілу, C3-4 циклоалкілметилу, C3-6 циклоалкілу та C3-6 гетероциклоалкілу.

R3 вибраний із групи, що складається з H, галогену, CN, C1-4алкокси, галоген-C1-4 алкілу та C1-4 алкілу; і

кожен з R4 та R5 незалежно являє собою H або F.

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході запропонована фармацевтична композиція, придатна для застосування у суб'єкта в лікуванні або запобіганні раку, що містить ефективну кількість будь-якої зі сполук, описаних у цьому документі (наприклад, сполуки за винаходом, як-от сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль), та один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні препарати можуть бути призначені для лікування або запобігання стану або захворювання, описаного в цьому документі.

В аспекті винаходу запропоновано способи лікування раку, який характеризується однією або більше мутаціями в генах ROS1 або ALK, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості розкритої в цьому документі сполуки (наприклад, сполуки формули (I) або будь-якого з розкритих в цьому документі її варіантів здійснення). У певних варіантах здійснення сполука є інгібітором ROS1, в інших варіантах здійснення сполука є інгібітором ALK, у додаткових варіантах здійснення сполука є інгібітором ROS1 та ALK. У певних аспектах суб'єкт-людина потребує такого лікування.

Ці види раку включають, але не обмежуються цим, недрібноклітинний рак легені, запальну міофібробластичну пухлину, рак яєчника, шпіцоїдну меланому, гліобластому, холангіокарциному, рак шлунка, колоректальний рак, ангіосаркому, анапластичну великоклітинну лімфому, дифузну В-великоклітинну лімфому, плоскоклітинну карциному шлунка, ниркову медулярну карциному, нирково-клітинну карциному, рак молочної залози, папілярний рак щитовидної залози та нейробластому.

У деяких варіантах здійснення, спосіб лікування або запобігання раку може включати введення сполуки формули (I) разом з одним або більше іншими хіміотерапевтичними агентами.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

Визначення

Якщо не зазначено інше, всі технічні та наукові терміни, що використовуються в цьому документі, мають значення, що зазвичай передбачається фахівцем у галузі техніки цього винаходу. Наступні посилання дають фахівцю загальне визначення багатьох термінів, що використовуються у цьому описі: [Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); і Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)]. В контексті цього документа наступні терміни мають значення, що приписані їм нижче, якщо не вказано інше.

У деяких варіантах здійснення хімічні структури представлені разом із відповідною хімічною назвою. У разі невідповідностей перевагу має хімічна структура, а не назва.

У цьому винаході терміни "містить", "що містить", "що заключає", "що має" тощо можуть мати значення, що приписується їм у Патентному законі США, і можуть означати "включає", "що включає" тощо; вирази "що складається переважно з" або "складається переважно" аналогічним чином мають значення, зазначені в Патентному законі США, а сам термін є відкритим, що допускає присутність більше того, що зазначено, якщо основні або нові характеристики того, що зазначено, по суті не змінюються наявністю більше того, ніж зазначено, але виключає варіанти здійснення за попереднім рівнем техніки.

Якщо інше спеціально не зазначено чи не очевидне з контексту, у контексті цього документа термін "або" слід розуміти як включний. Якщо інше спеціально не зазначено або не очевидно з контексту, у контексті цього документа форми однини слід розуміти як такі, що включають однину або множину.

Термін "ацил" є прийнятим у даній галузі техніки і відноситься до групи, представленої загальною формулою гідрокарбіл C(O)-, переважно алкілC(O)-.

Термін "ациламіно" є прийнятим у даній галузі техніки і відноситься до аміногрупи, заміщеної ацильною групою, і може бути представлений, наприклад, формулою гідрокарбілC(O)NH-.

Термін "ацилокси" є прийнятим у даній галузі техніки і відноситься до групи, представленої загальною формулою гідрокарбілC(O)O-, переважно алкілC(O)O-.

Термін "алкокси" відноситься до алкільної групи, переважно до нижчої алкільної групи, до якої приєднано кисень. Типові алкоксигрупи включають метокси, етокси, пропокси, трет-бутокси тощо.

Термін "алкоксиалкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної алкоксигрупою, і може бути представлений загальною формулою алкіл-O-алкіл.

Термін "алкеніл" у контексті цього документа відноситься до аліфатичної групи, що містить щонайменше один подвійний зв'язок, і включає як "незаміщені алкеніли", так і "заміщені алкеніли", причому останні відносяться до алкенільних залишків, що мають замісники, що заміщають атом водню на одному або більше атомах вуглецю алкенільної групи. Такі замісники можуть зустрічатися на одному або кількох атомах карбону, які включені або не включені до одного або декількох подвійних зв'язків. Більше того, такі замісники включають усі замісники, які передбачені для алкільних груп, як обговорюється нижче, за винятком випадків, коли цього не дозволяє стабільність. Наприклад, передбачено заміщення алкенільної групи однією або більше алкільними, карбоциклільними, арильними, гетероциклільними або гетероарильними групами.

"Алкільна" група або алкан являє собою неароматичний вуглеводень з прямим або розгалуженим ланцюгом, який є повністю насиченим. Зазвичай алкільна група з лінійним або розгалуженим ланцюгом має від 1 до 20 атомів вуглецю, переважно, від 1 до 10, якщо не зазначено інше. Приклади груп з лінійною та розгалуженою алкільною групою включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил та октил. Алкільна група з лінійним або розгалуженим ланцюгом C1-C6 також називається "нижчою алкільною" групою.

Крім того, термін "алкіл" (або "нижчий алкіл"), що використовується в описі, прикладах і формулі винаходу, включає як "незаміщені алкіли", так і "заміщені алкіли", причому останні відносяться до алкільних залишків, що мають замісники, що заміщають атом водню на одному або більше атомах вуглецю вуглеводневого остову. Такі замісники, якщо не зазначено інше, можуть включати, наприклад, галоген, гідроксил, карбоніл (як-от карбоксил, алкоксикарбоніл, форміл або ацил), тіокарбоніл (як-от тіоетер, тіоацетат або тіоформіат), алкокси, фосфорил,

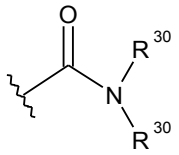
фосфат, фосфонат, фосфінат, аміно, амідо, амідин, імін, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, алкілтіо, сульфат, сульфонат, сульфамоїл, сульфонамідо, сульфоніл, гетероцикліл, аралкіл або ароматичний або гетероароматичний фрагмент. Фахівцям у цій галузі техніки буде зрозуміло, що фрагменти, заміщені у вуглеводневому ланцюгу, самі можуть бути заміщеними, якщо це доцільно. Наприклад, замісники заміщеного алкілу можуть включати заміщені та незаміщені форми аміно, азидо, іміно, амідо, фосфорильних (включаючи фосфонат і фосфінат), сульфонільних (включаючи сульфат, сульфонамідо, сульфамоїл та сульфонат) і силільних груп, а також етери, алкілтіо, карбоніли (включаючи кетони, альдегіди, карбоксилати та естери), -CF3, -CN тощо. Типові заміщені алкіли описані нижче. Циклоалкіли можуть бути додатково заміщені алкілами, алкенілами, алкокси, алкілтіо, аміноалкілами, карбонілзаміщеними алкілами, -CF3, -CN тощо.

Термін "Cx-y", що використовується в поєднанні з хімічним фрагментом, як-от ацил, ацилокси, алкіл, алкеніл, алкініл або алкокси, включає групи, які містять від x до y атомів карбону в ланцюзі. Наприклад, термін "Cx-yалкіл" відноситься до заміщених або незаміщених насичених вуглеводневих груп, включаючи алкіл з прямим ланцюгом і алкіл з розгалуженим ланцюгом, які містять від x до y атомів вуглецю в ланцюзі, включаючи галогеналкільні групи, як-от трифторметил і 2,2,2-трифторетил тощо. C0 алкіл позначає водень, де група знаходиться в кінцевому положенні, зв'язок є внутрішнім. Терміни "C2-yалкеніл" та "C2-yалкініл" відносяться до заміщених або незаміщених ненасичених аліфатичних груп, аналогічних за довжиною і можливим заміщенням на алкілах, описаних вище, але які містять щонайменше один подвійний або потрійний зв'язок відповідно.

Термін "алкіламіно" у контексті цього документа відноситься до аміногрупи, заміщеної щонайменше однією алкільною групою.

Термін "алкілтіо" в контексті цього документа відноситься до тіольної групи, заміщеної алкільною групою, і може бути представлений загальною формулою алкілS-.

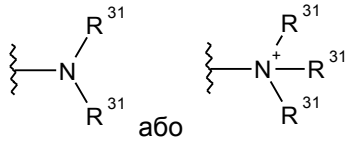
Термін "алкініл" у контексті цього документа відноситься до аліфатичної групи, що містить щонайменше один потрійний зв'язок, і включає як "незаміщені алкініли", так і "заміщені алкініли", причому останні відносяться до алкінільних залишків, що мають замісники, що заміщають гідроген на одному або більше атомах вуглецю алкінільної групи. Такі замісники можуть зустрічатися на одному або кількох атомах карбону, які включені або не включені до одного або декількох потрійних зв'язків. Крім того, такі замісники включають усі, передбачені для алкільних груп, як обговорюється вище, за винятком тих випадків, коли цього не дозволяє стабільність. Наприклад, алкенільна група може бути заміщена однією або більше алкільними, карбоциклільними, арильними, гетероциклільними або гетероарильними групами.



Термін "амід" у контексті цього документа відноситься до групи

де кожен R30 незалежно являє собою водень або гідрокарбільну групу, або два R30, взяті разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, що має від 4 до 8 атомів в кільцевій структурі.

Терміни "амін" і "аміно" є відомими в даній галузі техніки і відносяться як до незаміщених, так і заміщених амінів та їх солей, наприклад, фрагменту, який може бути представлений



або .

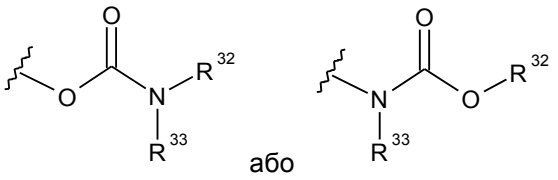
де кожен R31 незалежно являє собою водень або гідрокарбільну групу, або два R31, взяті разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, що має від 4 до 8 атомів в кільцевій структурі. Термін "аміноалкіл" у контексті цього документа відноситься до алкільної групи, заміщеної аміногрупою.

Термін "аралкіл" у контексті цього документа стосується алкільної групи, заміщеної арильною групою.

Термін "арил" у контексті цього документа включає заміщені або незаміщені ароматичні групи з одним кільцем, в яких кожен атом кільця являє собою вуглець. Переважно кільце являє собою 5-7-членне кільце, більш переважно 6-членне кільце. Термін "арил" також включає

поліциклічні кільцеві системи, що мають два або більше циклічних кільця, в яких два або більше атомів карбону є спільними для двох сусідніх кілець, де щонайменше одне з кілець є ароматичним, наприклад, інші циклічні кільця можуть бути циклоалкілами, циклоалкенілами, циклоалкінілами, арилами, гетероарилами та/або гетероциклілами. Арильні групи включають бензол, нафталін, фенантрен, фенол, анілін тощо.

Термін "карбамат" є прийнятим у даній галузі техніки і відноситься до групи



де R32 та R33 незалежно являють собою водень або гідрокарбільну групу, як-от алкільна група, або R32 та R33 разом із проміжним(и) атомом(ами) утворюють гетероцикл, що містить від 4 до 8 атомів у кільцевій структурі.

Терміни "карбоцикл" і "карбоциклічний" у контексті цього документа відносяться до насиченого або ненасиченого кільця, в якому кожен атом кільця являє собою вуглець. Термін карбоцикл включає як ароматичні карбоцикли, так і неароматичні карбоцикли. Неароматичні карбоцикли включають як циклоалканові кільця, в яких всі атоми вуглецю є насиченими, так і циклоалкенові кільця, які містять щонайменше один подвійний зв'язок.

Термін "карбоцикл" включає 5-7-члені моноциклічні та 8-12-члені біциклічні кільця. Кожне кільце біциклічного карбоцикла може бути вибране з насичених, ненасичених та ароматичних кілець. Карбоцикл включає біциклічні молекули, в яких один, два, три або більше атомів є спільними для двох кілець. Термін "конденсований карбоцикл" відноситься до біциклічного карбоциклу, в якому кожне з кілець має два спільні сусідні атоми з іншим кільцем. Кожне кільце конденсованого карбоцикла може бути вибране з насичених, ненасичених та ароматичних кілець. В ілюстративному варіанті здійснення ароматичне кільце, наприклад, феніл, може бути конденсовано з насиченим або ненасиченим кільцем, наприклад, циклогексаном, циклопентаном або циклогексеном. Будь-яка комбінація насичених, ненасичених та ароматичних біциклічних кілець, якщо дозволяє валентність, включена до визначення карбоциклу. Приклади "карбоциклів" включають циклопентан, циклогексан, біцикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадієн, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, біцикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталін та адамантан. Приклади конденсованих карбоциклів включають декалін, нафталін, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, біцикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-інден та біцикло[4.1.0]гепт-3-ен. Карбоцикли можуть бути заміщені в будь-якій одній або більше позиціях, здатних нести атом водню.

"Циклоалкільна" група є циклічним вуглеводнем, який є повністю насиченим. "Циклоалкіл" включає моноциклічні та біциклічні кільця. Як правило, моноциклічна циклоалкільна група містить від 3 до близько 10 атомів вуглецю, частіше від 3 до 8 атомів вуглецю, якщо не зазначено інше. Друге кільце біциклічного циклоалкілу може бути вибране з насичених, ненасичених та ароматичних кілець. Циклоалкіл включає біциклічні молекули, в яких один, два або три або більше атомів є спільними для двох кілець. Термін "конденсований циклоалкіл" відноситься до біциклічного циклоалкілу, в якому кожне з кілець має два спільні сусідні атоми з іншим сусіднім кільцем. Друге кільце конденсованого біциклічного циклоалкілу може бути вибрано з насичених, ненасичених та ароматичних кілець. "Циклоалкенільна" група є циклічним вуглеводнем, що містить один або більше подвійних зв'язків.

Термін "карбоциклілалкіл" у контексті цього документа відноситься до алкільної групи, заміщеної карбоциклічною групою.

Термін "C3-4 циклоалкілметил" у контексті цього документа відноситься до метильної групи, заміщеної карбоциклічною групою, що містить від 3 до 4 атомів вуглецю.

Термін "карбонат" відомий у цій галузі техніки і відноситься до групи -OCO2-R34, де R34 є гідрокарбільною групою.

Термін "карбокси" у контексті цього документа відноситься до групи, представленої формулою -CO2H.

Термін "естер" у контексті цього документа відноситься до групи -C(O)OR35, де R35 є гідрокарбільною групою.

Термін "етер" у контексті цього документа відноситься до гідрокарбільної групи, пов'язаної через атом кисню з іншою гідрокарбільною групою. Відповідно, етерний замісник гідрокарбільної групи може являти собою гідрокарбіл-O-. Етери можуть бути симетричними чи несиметричними. Приклади етерів включають, але не обмежуються цим, гетероцикл-O-гетероцикл і арил-O-

гетероцикл. Етери включають "алкоксиалкільні" групи, які можуть бути представлені загальною формулою алкіл-О-алкіл.

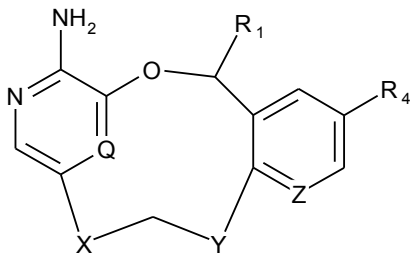
Терміни "гало" та "галоген" у контексті цього документа означають галоген і включають хлор, фтор, бром та йод.

Терміни "гетаралкіл" та "гетероаралкіл" у контексті цього документа відносяться до алкільної групи, заміщеної гетарильною групою.

Термін "гетероалкіл" у контексті цього документа стосується насиченого або ненасиченого ланцюга з атомів вуглецю і щонайменше одного гетероатома, де жодні два гетероатоми не є сусідніми.

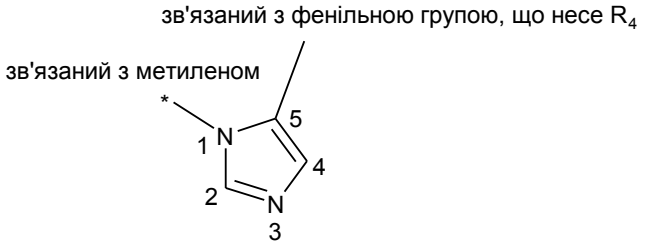
Терміни "гетероарил" і "гетарил" включають заміщені або незаміщені ароматичні однокільцеві структури, переважно, 5-7-членні кільця, більш переважно, 5-6-членні кільця, де кільцеві структури включають щонайменше один гетероатом, переважно, від одного до чотирьох гетероатомів, більш переважно, один або два гетероатоми. Терміни "гетероарил" і "гетарил" також включають поліциклічні кільцеві системи, що мають два або більше циклічних кільця, в яких два або більше атомів карбону є спільними для двох сусідніх кілець, де щонайменше одне з кілець є гетероароматичним, наприклад, інші циклічні кільця можуть бути циклоалкілами, циклоалкенілами, циклоалкінілами, арилами, гетероарилами та/або гетероциклілами. Гетероарильні групи включають, наприклад, пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тіазол, піразол, піридин, піразин, піридазин та піримідин тощо.

Відмітка у вигляді зірочки (*) на гетероариленовому кільцевому фрагменті, що відповідає X або Y у сполуці формули (I), позначає кільцевий атом фрагмента, пов'язаний з метиленовою групою між X і Y, як проілюстровано нижче:



Формула (I).

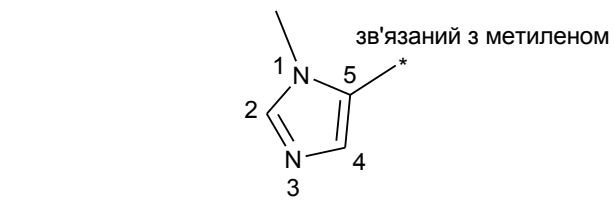
Наприклад, "1*,5-заміщений імідазолілен" у випадку Y означає заміщення:



.

Для позначення позицій кільцевих атомів у тексті опису використовуються правила нумерації IUPAC для гетероариленових кілець, як описано вище. У цьому прикладі 1-позиція імідазолілену пов'язана з метиленовою групою, тому вона позначена зірочкою. Позначення зірочкою використовується як у назвах, так і в структурах гетероариленів у випадку X та Y. У даному випадку для Y кільцевий атом у 5-позиції не відмічений, оскільки він пов'язаний з фенільною групою, що несе варіабельний R4.

У випадку X типовим кільцем буде "1,5*-заміщений імідазолілен", як показано нижче.



Кільцевий атом, пов'язаний з метиленовою групою (5-позиція в цьому прикладі) позначений зірочкою як у назвах, так і в структурах кільцевих X гетероариленів. Кільцевий атом, пов'язаний з ароматичним кільцем, що несе Q, не відмічений.

Термін "гетероатом" у контексті цього документа означає атом будь-якого елемента, відмінного від вуглецю або водню. Переважними гетероатомами є азот, кисень та сірка.

Терміни "гетероцикліл", "гетероцикл" і "гетероциклічний" відносяться до заміщених або незаміщених неароматичних кільцевих структур, переважно, 3-10-членних кілець, більш переважно, 3-7-членних кілець, де кільцеві структури включають щонайменше один гетероатом, переважно, від одного до чотирьох гетероатомів, більш переважно один або два гетероатоми. Терміни "гетероцикліл" і "гетероциклічний" також включають поліциклічні кільцеві системи, що мають два або більше циклічних кільця, в яких два або більше атомів карбону є спільними для двох сусідніх кілець, де щонайменше одне з кілець є гетероциклічним, наприклад, інші циклічні кільця можуть бути циклоалкілами, циклоалкенілами, циклоалкінілами, арилами, гетероарилами та/або гетероциклілами. Гетероциклільні групи включають, наприклад, піперидин, піперазин, піролідин, морфолін, лактони, лактами тощо.

Термін "гетероциклілалкіл" у контексті цього документа стосується алкільної групи, заміщеної гетероциклічною групою.

Термін "гідрокарбіл" у контексті цього документа відноситься до групи, яка пов'язана через атом вуглецю, який не має замісника =O або =S, і, як правило, має щонайменше один вуглець-водневий зв'язок і переважно вуглецевий основний ланцюг, але може необов'язково містити гетероатоми. Таким чином, групи, подібні до метилу, етоксиетилу, 2-піридилу і трифторметилу, вважаються гідрокарбільними в рамках цілей цієї заявки, але замісники, як-от ацетил (який має =O замісник на сполучному атомі вуглецю) і етокси (який приєднаний через атом кисню, але не атом вуглецю), - ні. Гідрокарбільні групи включають, але не обмежуються ними, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикліл, алкіл, алкеніл, алкініл та їх комбінації.

Термін "гідроксиалкіл" у контексті цього документа відноситься до алкільної групи, заміщеної гідрокси-групою.

Мається на увазі, що термін "нижчий" при використанні в поєднанні з хімічним фрагментом, як-от ацил, ацилокси, алкіл, алкеніл, алкініл або алкокси, означає включення груп, в яких присутні десять або менше неводневих атомів у замісннику, переважно шість або менше. "Нижчий алкіл", наприклад, відноситься до алкільної групи, яка містить десять або менше атомів вуглецю, переважно, шість або менше. В деяких варіантах здійснення замісники ацил, ацилокси, алкіл, алкеніл, алкініл, або алкокси за визначенням в цьому документі являють собою, відповідно, нижчий ацил, нижчий ацилокси, нижчий алкіл, нижчий алкенів, нижчий алкініл або нижчий алкокси, незалежно від того, присутні вони окремо або в комбінації з іншими замісниками, як-от, знову ж таки, гідроксиалкіл і аралкіл (у цьому випадку, наприклад, атоми в арильній групі не враховуються при підрахунку атомів вуглецю в алкільному замісннику).

Терміни "поліцикліл", "поліцикл" і "поліциклічний" відносяться до двох або більше кілець (наприклад, циклоалкілів, циклоалкенілів, циклоалкінілів, арилів, гетероарилів та/або гетероциклілів), в яких два або більше атомів є спільними для двох сусідніх кілець, наприклад, кільця являють собою "конденсовані кільця". Кожне з кілець поліциклу може бути заміщене або незаміщене. У деяких варіантах здійснення кожне кільце поліциклу містить від 3 до 10 атомів у кільці, переважно від 5 до 7.

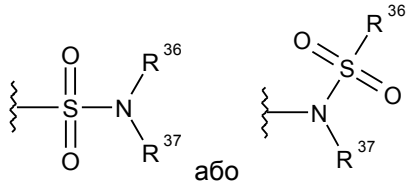
Термін "силіл" відноситься до кремнієвого фрагмента з трьома приєднаними до нього гідрокарбільними групами.

Термін "заміщений" відноситься до фрагментів, що мають замісники, що замінюють водень на одному або більше атомах вуглецю основного ланцюга. Зрозуміло, що "заміщення" або "заміщений" включає в себе неявну умову, що таке заміщення відповідає допустимій валентності заміщеного атома і замісника, і що заміщення призводить до стабільної сполуки, наприклад, яка мимоволі не піддається трансформації, як-от перегрупування, циклізація, елімінування тощо. В контексті цього документа термін "заміщений" передбачає включення всіх допустимих замісників органічних сполук. У широкому аспекті допустимі замісники включають ациклічні та циклічні, розгалужені та нерозгалужені, карбоциклічні та гетероциклічні, ароматичні та неароматичні замісники органічних сполук. Допустимих замісників може бути один або більше і вони можуть бути однаковими або різними сполуками для відповідних органічних сполук. Для цілей цього винаходу гетероатоми, як-от нітроген, можуть мати водневі замісники та/або будь-які допустимі замісники органічних сполук, описаних у цьому документі, які задовольняють валентності гетероатомів. Замісники можуть включати будь-які замісники, описані в цьому документі, наприклад, галоген, гідроксил, карбоніл (як-от карбоксил,

алкоксикарбоніл, форміл або ацил), тіокарбоніл (як-от тіоетер, тіоацетат або тіоформіат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфінат, аміно, амідо, амідин, імін, ціано, нітро, азидо, сульфгідрил, алкілтіо, сульфат, сульфонат, сульфамоїл, сульфонамідо, сульфоніл, гетероцикліл, аралкіл або ароматичний або гетероароматичний фрагмент. Фахівцям у цій галузі техніки зрозуміло, що замісники самі по собі можуть бути заміщені, якщо це доцільно. Якщо спеціально не зазначено, що вони є "незаміщеними", посилання на хімічні фрагменти в цьому документі слід розуміти як такі, що включають заміщені варіанти. Наприклад, посилання на арильну групу або арильний фрагмент неявно включає як заміщені, так і незаміщені варіанти.

Термін "сульфат" відомий у даній галузі техніки і відноситься до групи -OSO3H або її фармацевтично прийнятної солі.

Термін "сульфонамід" відомий у цій галузі техніки і відноситься до групи, представленої загальними формулами



де R36 та R37 незалежно являють собою водень або гідрокарбіл, як-от алкіл, або R36 та R37 разом із проміжним(и) атомом(ами) утворюють гетероцикл, що містить від 4 до 8 атомів у кільцевій структурі.

Термін "сульфоксид" відомий у цій галузі техніки і відноситься до групи -S(O)-R38, де R38 являє собою гідрокарбіл.

Термін "сульфонат" відомий у цій галузі техніки і відноситься до групи –SO3H або її фармацевтично прийнятної солі.

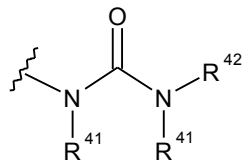
Термін "сульфон" відомий у цій галузі техніки і відноситься до групи -S(O)2-R39, де R39 являє собою гідрокарбіл.

Термін "тіоалкіл" у контексті цього документа стосується алкільної групи, заміщеної тіольною групою.

У контексті цього документа термін "тіоестер" відноситься до групи -C(O)SR40 або -SC(O)R40, де R10 являє собою гідрокарбіл.

Термін "тіоестер" у контексті цього документа еквівалентний етеру, в якому кисень замінений на сірку.

Термін "сечовина" є прийнятим у цій галузі техніки і може бути представлений загальною формулою



де R41 та R42 незалежно являють собою водень або гідрокарбіл, як-от алкіл, або R41 у кожному випадку разом з R42 і проміжним(и) атомом(ами) утворює гетероцикл, що містить від 4 до 8 атомів у кільцевій структурі.

Термін "захисна група" відноситься до групи атомів, які при приєднанні до реакційноздатної функціональної групи в молекулі маскують, знижують реакційну здатність функціональної групи або запобігають їй. Зазвичай, захисну групу можна за необхідності вибірково видаляти під час синтезу. Приклади захисних груп можна знайти у Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Репрезентативні азотзахисні групи включають, але не обмежуються цим, форміл, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбоніл ("CBZ"), трет-бутоксикарбоніл ("Boc"), триметилсиліл ("TMS"), 2-триметилсилілетансульфоніл ("TES"), тритильні та заміщені тритильні групи, алілоксикарбоніл, 9-фторенілметилоксикарбоніл ("FMOC"), нітро-вератрилоксикарбоніл ("NVOC") тощо. Репрезентативні гідроксильні захисні групи включають, але не обмежуються цим, групи, в яких гідроксильна група ацильована (етерифікована) або алкілована, як-от бензиловий і тритиловий етери, а також алкілові етери, тетрагідропіранілові етери, триалкілсилілові етери (наприклад,

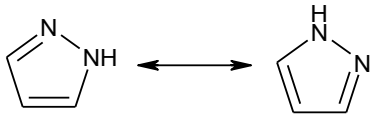
групи TMS або TIPS), етери гліколів, як-от похідні етиленгліколю та пропіленгліколю, та алілові етери.

У деяких варіантах здійснення сполуки за винаходом можуть бути рацемічними. У деяких варіантах здійснення сполуки за винаходом можуть бути збагачені одним енантіомером. Наприклад, сполука за винаходом може мати е. н. більш ніж близько 30 % е. н., близько 40 % е. н., близько 50 % е. н., близько 60 % е. н., близько 70 % е. н., близько 80 % е. н., близько 90 % е. н. або навіть близько 95 % е. н. чи більше. У деяких варіантах здійснення сполуки за винаходом можуть мати більше одного стереоцентру. У деяких таких варіантах здійснення сполуки за винаходом можуть бути збагачені одним або більше діастереомерами. Наприклад, сполука за винаходом може мати більш ніж близько 30 % д. н., близько 40 % д. н., близько 50 % д. н., близько 60 % д. н., близько 70 % д. н., близько 80 % д. н., близько 90 % д. н. або навіть близько 95 % або більше д. н.

В деяких варіантах здійснення терапевтичний препарат може бути збагачений для отримання переважно одного енантіомеру сполуки (наприклад, формули (I)). Збагачена енантіомерами суміш може містити, наприклад, щонайменше близько 60 мольних відсотків одного енантіомеру або, переважно, щонайменше близько 75, близько 90, близько 95 або навіть близько 99 мольних відсотків. У деяких варіантах здійснення сполука, збагачена одним енантіомером, практично не містить інший енантіомер, причому "практично не містить" означає, що аналізована речовина становить менш ніж близько 10 %, або менше ніж близько 5 %, або менш ніж близько 4 %, або менше ніж близько 3 %, або менше ніж близько 2 %, або менше ніж близько 1 % порівняно з кількістю іншого енантіомеру, наприклад, у композиції або суміші сполук. Наприклад, якщо композиція або суміш сполук містить близько 98 грамів першого енантіомеру і близько 2 грамів другого енантіомеру, можна сказати, що вони містять близько 98 мольних відсотків першого енантіомеру і тільки близько 2 % другого енантіомеру.

У деяких варіантах здійснення, терапевтичний препарат може бути збагачений для отримання переважно одного діастереомера сполуки (наприклад, формули (I)). Збагачена діастереомерами суміш може містити, наприклад, щонайменше близько 60 мольних відсотків одного діастереомера або, переважно, щонайменше близько 75, близько 90, близько 95 або навіть близько 99 мольних відсотків.

У деяких варіантах здійснення фрагмент у сполуці існує у вигляді суміші таутомерів. "Таутомер" є структурним ізомером фрагмента або сполуки, який легко піддається взаємоперетворенню з іншим структурним ізомером. Наприклад, кільце піразолу має два таутомери:



,

які відрізняються положеннями пі-зв'язків та атому водню. Якщо явно не вказано інше, зображення одного таутомера фрагмента або сполуки охоплює всі можливі таутомери.

Термін "суб'єкт", якому передбачається здійснювати введення, включає, але не обмежується цим, людину (тобто чоловіка чи жінку будь-якої вікової групи, наприклад, педіатричного суб'єкта (наприклад, немовля, дитину, підлітка) або дорослого суб'єкта (наприклад, молодого дорослого, дорослого середнього віку або літнього дорослого)) та/або інших приматів (наприклад, яванських макаків, макаків-резус); ссавців, включаючи комерційно значимих ссавців, як-от велика рогата худоба, свині, коні, вівці, кози, кішки та/або собаки; та/або птахів, включаючи комерційно значущих птахів, як-от кури, качки, гуси, перепела та/або індички. Переважними суб'єктами є люди.

У контексті цього документа терапевтичний препарат, який "запобігає" розладу або патологічному стану, відноситься до сполуки, яка в статистичній вибірці зменшує виникнення розладу або патологічного стану в обробленому зразку порівняно з необробленим контрольним зразком, або затримує початок або зменшує тяжкість одного або більше симптомів розладу чи патологічного стану порівняно з необробленим контрольним зразком. Ці ефекти також називаються "профілактичними" ефектами. Таким чином, у контексті цього документа і якщо не зазначено інше, терміни "запобігання" та "запобігати" стосуються підходу отримання сприятливих чи бажаних результатів, включаючи, але не обмежуючись цим, профілактичну користь. Для профілактичної користі терапевтичний засіб можна вводити пацієнту з ризиком розвитку конкретного захворювання або пацієнту, який повідомляє про один або більше фізіологічних симптомів захворювання, навіть якщо не було поставлено діагноз цього

захворювання. В одному варіанті здійснення терапевтичний засіб вводять до клінічного прояву небажаного стану (наприклад захворювання або іншого небажаного стану суб'єкта) для профілактичної користі (наприклад, він захищає суб'єкта від розвитку небажаного стану).

У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, терміни "лікування" та "лікувати" стосуються терапевтичних або паліативних заходів. Сприятливі чи бажані клінічні результати включають, але не обмежуються цим, полегшення, повне або часткове, симптомів, пов'язаних із захворюванням, або розладом, або патологічним станом, зменшення ступеня захворювання, стабілізацію (тобто відсутність погіршення) стану захворювання, затримку чи уповільнення прогресування захворювання, поліпшення або тимчасове пом'якшення хворобливого стану (наприклад, одного або більше симптомів захворювання) та ремісію (часткову або повну), що виявляються або не виявляються. "Лікування" також може означати подовження виживання порівняно з очікуваним виживанням за відсутності лікування. В одному варіанті здійснення "лікування" включає введення терапевтичного засобу після прояву небажаного стану (тобто він призначений для зменшення, полегшення або стабілізації існуючого небажаного стану або його побічних ефектів).

Мається на увазі, що термін "проліки" охоплює сполуки, які у фізіологічних умовах перетворюються на терапевтично активні агенти за цим винаходом (наприклад, сполука формули (I)). Загальний спосіб отримання проліків полягає у включенні одного або більше вибраних фрагментів, які гідролізуються у фізіологічних умовах, вивільняючи необхідну молекулу. В інших варіантах здійснення проліки перетворюються в результаті ферментативної активності в організмі суб'єкта. Наприклад, естери або карбонати (наприклад, естери або карбонати спиртів, або карбонових кислот) є переважними проліками за цим винаходом. У деяких варіантах здійснення деякі або всі сполуки формули (I) у композиції, представленій вище, можуть бути замінені відповідними придатними проліками, наприклад, коли гідроксил в батьківській сполуці представлений у вигляді естеру, або карбонату, або карбонової кислоти.

"Ефективна кількість" у контексті цього документа відноситься до кількості, яка є достатньою для досягнення необхідного біологічного ефекту. "Терапевтично ефективна кількість" у контексті цього документа відноситься до кількості, яка є достатньою для досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Наприклад, терапевтично ефективна кількість може відноситися до кількості, яка є достатньою для виправлення щонайменше однієї ознаки або симптому раку.

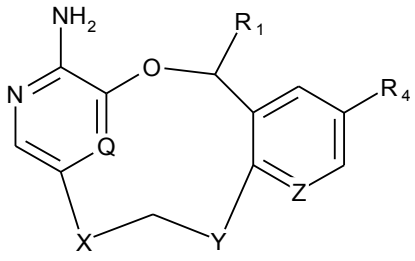
"Відповідь" на спосіб лікування може включати, крім іншого, зменшення кількості або ослаблення негативних симптомів, зменшення прогресування захворювання або його симптомів, підвищення кількості сприятливих симптомів або клінічних результатів, зменшення кількості побічних ефектів, стабілізацію захворювання, часткове або повне лікування захворювання.

У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, термін "рецидивний" стосується розладу, захворювання або патологічного стану, який демонстрував відповідь на попереднє лікування (наприклад, з досягненням повної відповіді), а потім прогресував. Попереднє лікування може містити одну або більше ліній терапії.

У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, термін "рефрактерний" стосується розладу, захворювання або патологічного стану, який не демонстрував відповіді на попереднє лікування, яке могло включати одну або більше ліній терапії.

Сполуки

В одному аспекті в цьому документі запропоновано сполуку формули (I) або її енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або її фармацевтично прийнятну сіль:



(I)

де

Q являє собою CH або N;

Z являє собою CR5 або N;

X являє собою 5-членний гетероарилен, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню і сірки; причому 5-членний гетероарилен заміщений 0, 1 або 2 R2;

Y являє собою 5- або 6-членний гетероарилен, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню і сірки; причому 5- або 6-членний гетероарилен заміщений 0, 1 або 2 R3;

в Y точка приєднання до метиленової групи, пов'язаної з X і Y, і точка приєднання до ароматичного кільця, що містить Z, знаходяться на сусідніх атомах, а атом альфа 5–6-членного гетероариленового кільця в точці приєднання до метиленової групи і бета в точці приєднання до ароматичного кільця, що містить Z, являє собою азот;

R1 вибраний із групи, що складається з H, метилу і гідроксиметилу;

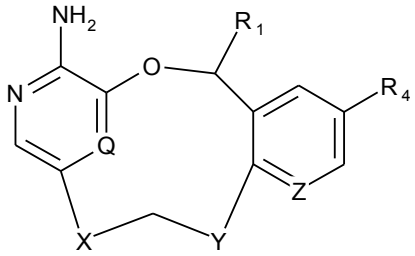
кожен R2 незалежно вибраний із групи, що складається з H, CN, галогену, C1-4 алкокси, C1-4 алкілу, галоген-C1-4 алкілу, C3-4 циклоалкілметилу, C3-6 циклоалкілу та C3-6 гетероциклоалкілу;

кожен R3 незалежно вибраний із групи, що складається з H, галогену, CN, C1-4 алкокси, галоген-C1-4 алкілу та C1-4 алкілу; і

кожен з R4 та R5 незалежно являє собою H або F;

за умови, що X не є 3*,4-заміщеним піразоліленом, де * вказує точку приєднання X або Y до метиленової групи, пов'язаної з X і Y;

В одному аспекті розкрито сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль:



(I)

де

Q являє собою CH або N;

Z являє собою CR5 або N;

X являє собою 5-членний гетероарилен, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню і сірки; причому 5-членний гетероарилен заміщений 0, 1 або 2 R2;

Y являє собою гетероарилен, вибраний із групи, що складається з 1,2*-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-оксадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2,5-оксадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2-оксазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-оксазолілену, 2*,3-заміщеного піразинілену, 1*,5-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піридазинілену, 2*,3-заміщеного піридинілену, 4*,5-заміщеного піримідинілену, 2*,3-заміщеного піролілену, 5*,6-заміщеного 1,2,3,4-тетразинілену, 1*,5-заміщеного 1,2,3,4-тетразолілену, 1,5*-заміщеного 1,2,3,4-тетразолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тіадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2,5-тіадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2-тіазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-тіазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тріазинілену, 5*,6-заміщеного 1,2,4-тріазинілену, 5,6*-заміщеного 1,2,4-тріазинілену, 1*,5-заміщеного 1,2,3-тріазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тріазолілену, 1*,5-заміщеного 1,2,4-тріазолілену, 1,5*-заміщеного 1,2,4-тріазолілену та 3*,4-заміщеного 1,2,4-тріазолілену; причому гетероарилен заміщений 0, 1 або 2 R3;

* вказує точку приєднання X або Y до метиленової групи, пов'язаної з X та Y;

в Y атом альфа гетероариленового кільця в точці приєднання до метиленової групи і бета в точці приєднання до ароматичного кільця, що містить Z, являє собою азот;

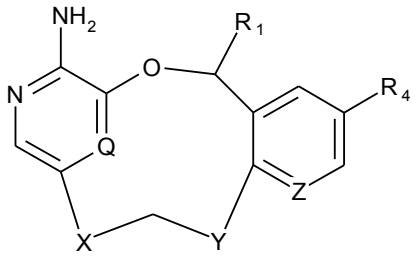
R1 вибраний із групи, що складається з H, метилу і гідроксиметилу;

кожен R2 незалежно вибраний із групи, що складається з H, CN, галогену, C1-4 алкокси, C1-4 алкілу, галоген-C1-4 алкілу, C3-4 циклоалкілметилу, C3-6 циклоалкілу та C3-6 гетероциклоалкілу;

кожен R3 незалежно вибраний із групи, що складається з H, галогену, CN, C1-4 алкокси, галоген-C1-4 алкілу та C1-4 алкілу; і

кожен з R4 та R5 незалежно являє собою H або F.

В одному аспекті розкрито сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль:



(I)

де

Q являє собою CH або N;

Z являє собою CR5 або N;

X являє собою 5-членний гетероарилен, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню і сірки; причому 5-членний гетероарилен заміщений 0, 1 або 2 R2;

Y являє собою гетероарилен, вибраний із групи, що складається з 1,2*-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного імідазолілену, 4,5*-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-оксадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2,5-оксадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2-оксазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-оксазолілену, 2*,3-заміщеного піразинілену, 1*,5-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піридазинілену, 2*,3-заміщеного піридинілену, 4*,5-заміщеного піримідинілену, 2*,3-заміщеного піролілену, 5*,6-заміщеного 1,2,3,4-тетразинілену, 1*,5-заміщеного 1,2,3,4-тетразолілену, 1,5*-заміщеного 1,2,3,4-тетразолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тіадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2,5-тіадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2-тіазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-тіазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тріазинілену, 5*,6-заміщеного 1,2,4-тріазинілену, 5,6*-заміщеного 1,2,4-тріазинілену, 1*,5-заміщеного 1,2,3-тріазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тріазолілену, 1*,5-заміщеного 1,2,4-тріазолілену, 1,5*-заміщеного 1,2,4-тріазолілену та 3*,4-заміщеного 1,2,4-тріазолілену; причому гетероарилен заміщений 0, 1 або 2 R3;

* вказує точку приєднання X або Y до метиленової групи, пов'язаної з X та Y;

в Y атом альфа гетероариленового кільця в точці приєднання до метиленової групи і бета в точці приєднання до ароматичного кільця, що містить Z, являє собою азот;

R1 вибраний із групи, що складається з H, метилу і гідроксиметилу;

кожен R2 незалежно вибраний із групи, що складається з H, CN, галогену, C1-4 алкокси, C1-4 алкілу, галоген-C1-4 алкілу, C3-4 циклоалкілметилу, C3-6 циклоалкілу та C3-6 гетероциклоалкілу;

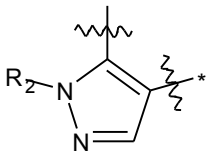
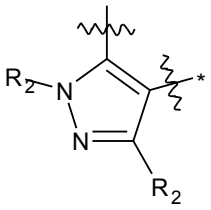
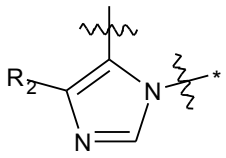
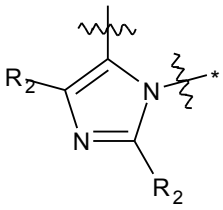
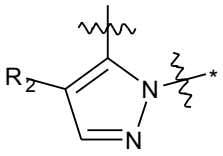
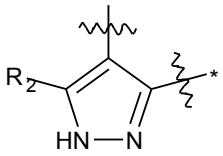
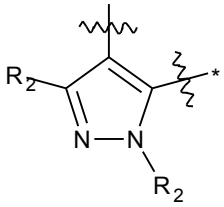
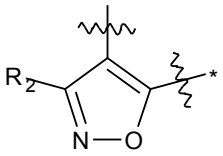
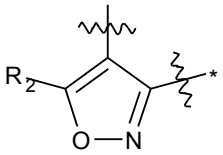
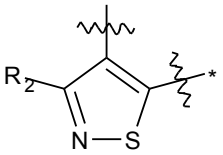
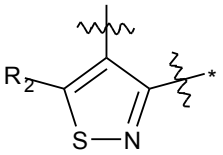
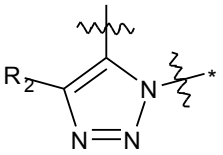
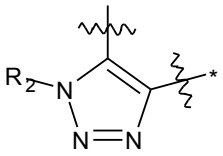
кожен R3 незалежно вибраний із групи, що складається з H, галогену, CN, C1-4 алкокси, галоген-C1-4 алкілу та C1-4 алкілу; і

кожен з R4 та R5 незалежно являє собою H або F.

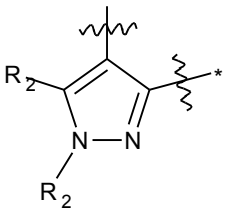
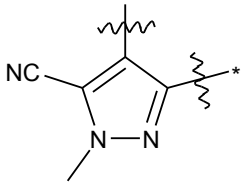
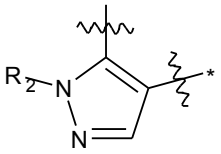
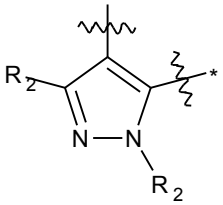
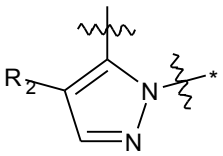
У деяких варіантах здійснення X являє собою 5-членний гетероарилен, вибраний із групи, що складається з піразолілену, ізоксалілену, ізотіазолілену, імідазолілену та тріазолілену. У деяких варіантах здійснення X являє собою 5-членний гетероарилен, вибраний із групи, що складається з піразолілену та тріазолілену. У певних варіантах здійснення X являє собою 5-членний гетероарилен, вибраний із групи, що складається з 4*,5-заміщеного піразолілену, 4,5*-заміщеного піразолілену, 1*,5-заміщеного піразолілену, 4*,5-заміщеного ізоксалілену, 3*,4-заміщеного ізоксалілену, 3*,4-заміщеного ізотіазолілену, 4*,5-заміщеного ізотіазолілену, 4*,5-заміщеного імідазолілену, 1*,5-заміщеного імідазолілену, 1*,5-заміщеного тріазолілену та 4*,5-заміщеного тріазолілену.

У деяких варіантах здійснення X являє собою 5-членний гетероарилен, вибраний із групи, що складається з піразолілену, ізоксалілену, ізотіазолілену, імідазолілену та тріазолілену. У деяких варіантах здійснення X являє собою 5-членний гетероарилен, вибраний із групи, що складається з піразолілену та тріазолілену. У певних варіантах здійснення X являє собою 5-членний гетероарилен, вибраний із групи, що складається з 4*,5-заміщеного піразолілену, 4,5*-заміщеного піразолілену, 1*,5-заміщеного піразолілену, 4*,5-заміщеного ізоксалілену, 4,5*-заміщеного ізоксалілену, 3*,4-заміщеного ізоксалілену, 3*,4-заміщеного ізотіазолілену, 4*5-заміщеного ізотіазолілену, 4,5*-ізотіазолілену, 4*5-заміщеного імідазолілену, 1*,5-заміщеного імідазолілену, 1*,5-заміщеного тріазолілену та 4*,5-заміщеного тріазолілену.

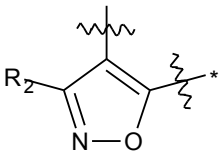
У певних варіантах здійснення X являє собою 5-членний гетероарилен, вибраний з групи, що складається з:

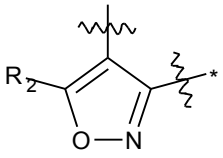

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

i

.

В одному варіанті здійснення X являє собою піразолілен. В одному варіанті здійснення X не являє собою 3*,4-заміщений піразолілен. В одному варіанті здійснення X не являє собою

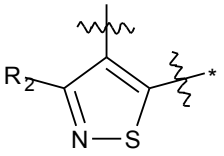

. В одному варіанті здійснення X не являє собою

. В іншому варіанті здійснення X являє собою 3*,4-заміщений піразолілен. В іншому варіанті здійснення X являє собою 4*,5-заміщений піразолілен. В іншому варіанті здійснення X являє собою 4,5*-заміщений піразолілен. В іншому варіанті здійснення X являє собою 1*,5-заміщений піразолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою

. В одному варіанті здійснення X являє собою

. В одному варіанті здійснення X являє собою

.

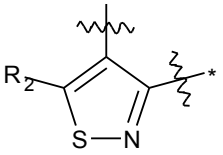
В одному варіанті здійснення X являє собою ізоксалілен. В одному варіанті здійснення X являє собою 4*,5-заміщений ізоксалілен. В одному варіанті здійснення X являє собою 4,5*-заміщений ізоксалілен. В одному варіанті здійснення X являє собою 3*,4-заміщений ізоксалілен.

В одному варіанті здійснення X являє собою  . В одному варіанті здійснення X

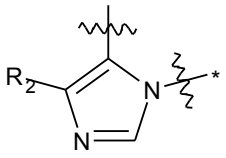


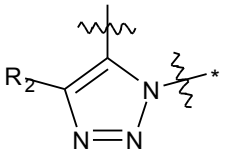
являє собою .

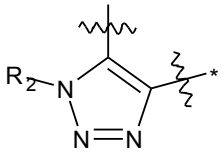
В одному варіанті здійснення X являє собою ізотіазолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою 3*,4-заміщений ізотіазолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою 4*,5-заміщений ізотіазолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою 4,5*-заміщений ізотіазолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою  . В одному



варіанті здійснення X являє собою .

В одному варіанті здійснення X являє собою імідазолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою 4*,5-заміщений імідазолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою 1*,5-заміщений імідазолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою  .

В одному варіанті здійснення X являє собою тріазолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою 1*,5-заміщений тріазолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою 4*,5-заміщений тріазолілен. В одному варіанті здійснення X являє собою  . В

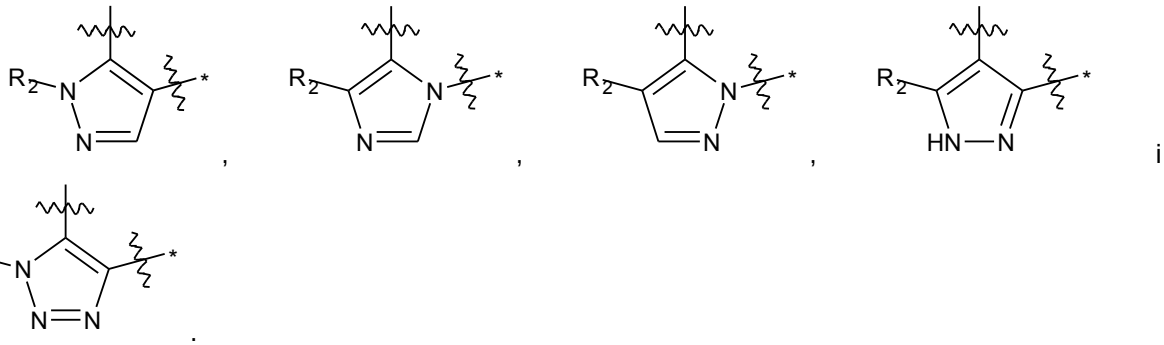
одному варіанті здійснення X являє собою 

В одному варіанті здійснення X заміщений 0 R2 (тобто всі відкриті позиції на X являють собою H). В одному варіанті здійснення X заміщений 1 R2, який не являє собою H. В одному варіанті здійснення X заміщений 2 R2, які не являють собою H.

R2 незалежно вибраний із групи, що складається з H, CN, галогену, C1-4 алкокси, C1-4 алкілу, галоген-C1-4 алкілу, C3-4 циклоалкілметилу, C3-6 циклоалкілу та C3-6 гетероциклоалкілу. В одному варіанті здійснення R2 не являє собою H. В одному варіанті здійснення R2 являє собою C1-4 алкіл. У ще одному варіанті здійснення R2 являє собою метил. В одному варіанті здійснення R2 являє собою етил. В одному варіанті здійснення R2 являє собою ізопропіл. В одному варіанті здійснення R2 являє собою циклопропіл. В одному варіанті здійснення R2 являє собою циклобутил. В одному варіанті здійснення R2 являє собою

циклопропілметил. В одному варіанті здійснення R2 являє собою -CHF2. В одному варіанті здійснення R2 являє собою -CH2CHF2. В одному варіанті здійснення R2 являє собою галоген. В одному варіанті здійснення R2 являє собою фтор. В одному варіанті здійснення R2 являє собою хлор. В одному варіанті здійснення R2 являє собою CN. В одному варіанті здійснення R2 являє собою метокси.

У певних варіантах здійснення X являє собою 5-членний гетероарилен, вибраний з групи, що складається з:



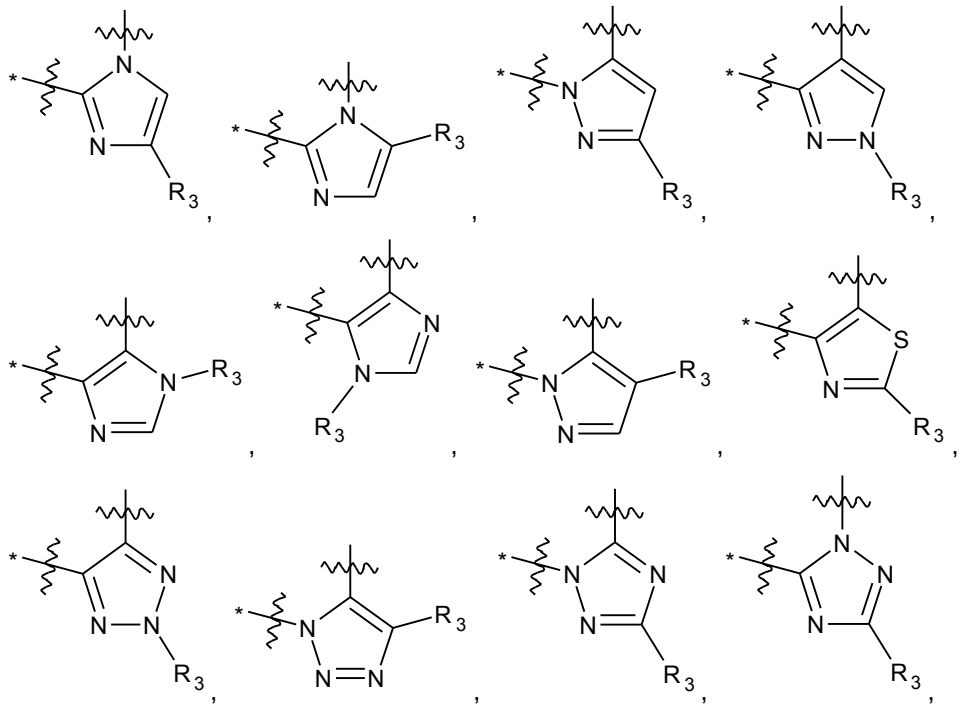
і

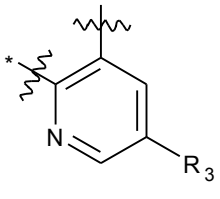
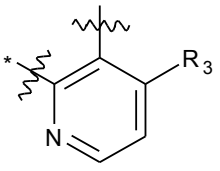
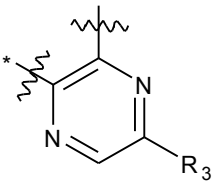
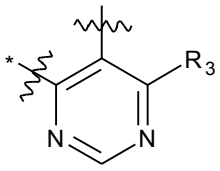
.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою гетероарилен, вибраний із групи, що складається з 1*,5-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піразолілену, 1,2*-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного імідазолілену, 1*,5-заміщеного 1,2,3-триазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-триазолілену, 1*,5-заміщеного 1,2,4-триазолілену, 1,5*-заміщеного 1,2,4-триазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-тіазолілену, 2*,3-заміщеного піридинілену, 4*,5-заміщеного піримідинілену та 2*,3-заміщеного піразинілену.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою гетероарилен, вибраний із групи, що складається з 1*,5-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піразолілену, 1,2*-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного імідазолілену, 4,5*-заміщеного імідазолілену, 1*,5-заміщеного 1,2,3-тріазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тріазолілену, 1*,5-заміщеного 1,2,4-тріазолілену, 1,5*-заміщеного 1,2,4-тріазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-тіазолілену, 2*,3-заміщеного піридинілену, 4*,5-заміщеного піримідинілену та 2*,3-заміщеного піразинілену.

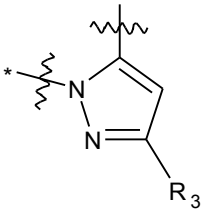
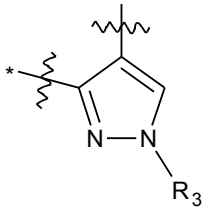
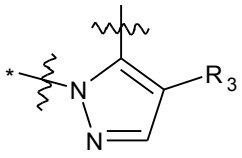
У певних варіантах здійснення Y являє собою гетероарилен, вибраний із групи, що складається з:

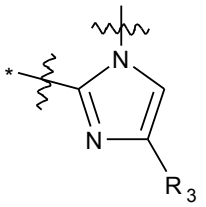
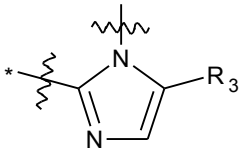
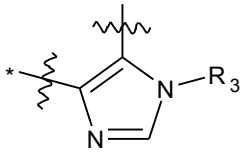
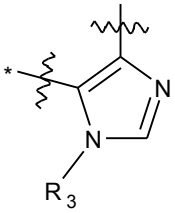


 ,  ,  і  ;

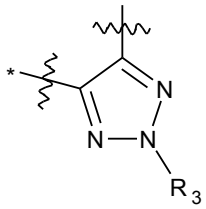
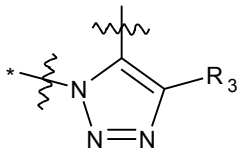
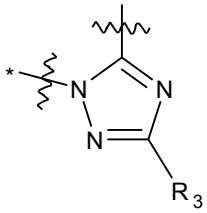
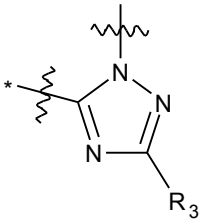
* вказує точку приєднання Y до метиленової групи, пов'язаної з X та Y; і

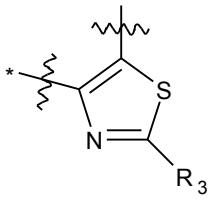
R3 вибраний із групи, що складається з H, галогену, CN, C1-4алкокси, галоген-C1-4 алкілу та C1-4 алкілу.

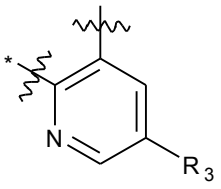
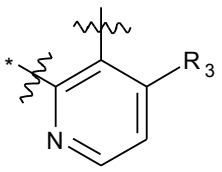
В одному варіанті здійснення Y являє собою 5-членний гетероарилен. В одному варіанті здійснення Y являє собою піразолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 1*,5-заміщений піразолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 3*,4-заміщений піразолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою  . В одному варіанті здійснення Y являє собою  . В одному варіанті здійснення Y являє собою  .

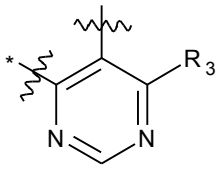
В одному варіанті здійснення Y являє собою імідазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 1,2*-заміщений імідазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 4*,5-заміщений імідазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 4,5*-заміщений імідазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою  . В одному варіанті здійснення Y являє собою  . В одному варіанті здійснення Y являє собою  . В одному варіанті здійснення Y являє собою  .

В одному варіанті здійснення Y являє собою тріазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 1*,5-заміщений 1,2,3-тріазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 4*,5-

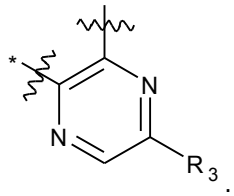
заміщений 1,2,3-тріазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 1*,5-заміщений 1,2,4-тріазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 1,5*-заміщений -1,2,4-тріазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою  . В одному варіанті здійснення Y являє собою  . В одному варіанті здійснення Y являє собою  . В одному варіанті здійснення Y являє собою  .

В одному варіанті здійснення Y являє собою тіазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 4*,5-заміщений -1,3-тіазолілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою  .

В одному варіанті здійснення Y являє собою 6-членний гетероарилен. В одному варіанті здійснення Y являє собою піридинілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 2*,3-заміщений піридинілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою  . В одному варіанті здійснення Y являє собою  .

В одному варіанті здійснення Y являє собою піримідинілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 4*,5-заміщений піримідинілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою  .

В одному варіанті здійснення Y являє собою піразинілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою 2*,3-заміщений піразинілен. В одному варіанті здійснення Y являє собою



.

В одному варіанті здійснення Y заміщений 0 R3 (тобто всі відкриті позиції на Y являють собою H). В одному варіанті здійснення Y заміщений 1 R3, який не являє собою H. В одному варіанті здійснення Y заміщений 2 R3, які не являють собою H.

В одному варіанті здійснення R3 вибраний із групи, що складається з H, галогену, CN, C1-4алкокси, галоген-C1-4 алкілу та C1-4 алкілу. В одному варіанті здійснення R3 не являє собою H. В одному варіанті здійснення R3 являє собою C1-4 алкіл. У ще одному варіанті здійснення R3 являє собою метил. В одному варіанті здійснення R3 являє собою етил. В одному варіанті здійснення R3 являє собою галоген. В одному варіанті здійснення R3 являє собою фтор. В одному варіанті здійснення R3 являє собою хлор. В одному варіанті здійснення R3 являє собою CN.

В одному варіанті здійснення X являє собою піразолілен, запропонований у цьому документі (наприклад, 4*,5-заміщений піразолілен, запропонований у цьому документі), а Y являє собою піразолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою імідазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою тріазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою тіазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піридинілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піримідинілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піразинілен, запропонований у цьому документі.

В одному варіанті здійснення X являє собою ізоксазолілен, запропонований у цьому документі, а Y являє собою піразолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою імідазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою тріазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою тіазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піридинілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піримідинілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піразинілен, запропонований у цьому документі.

В одному варіанті здійснення X являє собою ізотіазолілен, запропонований у цьому документі, а Y являє собою піразолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою імідазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою тріазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою тіазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піридинілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піримідинілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піразинілен, запропонований у цьому документі.

В одному варіанті здійснення X являє собою імідазолілен, запропонований у цьому документі, а Y являє собою піразолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою імідазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою тріазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою тіазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піридинілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піримідинілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піразинілен, запропонований у цьому документі.

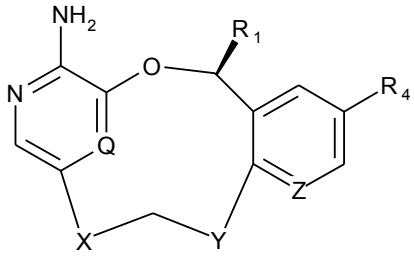
В одному варіанті здійснення X являє собою тріазолілен, запропонований у цьому документі, а Y являє собою піразолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою імідазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою тріазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою тіазолілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піридинілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піримідинілен, запропонований у цьому документі. В іншому варіанті здійснення Y являє собою піразинілен, запропонований у цьому документі.

У деяких варіантах здійснення Q являє собою CH. В інших варіантах здійснення Q являє собою N.

У деяких варіантах здійснення Z являє собою CR5. У конкретних варіантах здійснення R5 являє собою H. У конкретних варіантах здійснення R5 являє собою F. У інших варіантах здійснення Z являє собою N.

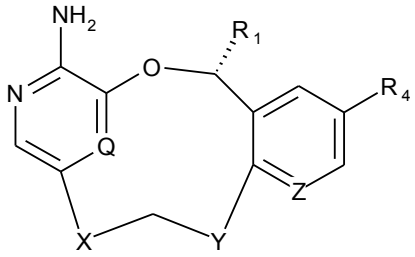
У деяких варіантах здійснення R4 являє собою H. У деяких варіантах здійснення R4 являє собою F.

В деяких варіантах здійснення сполука формули (I) має структуру (I-A):



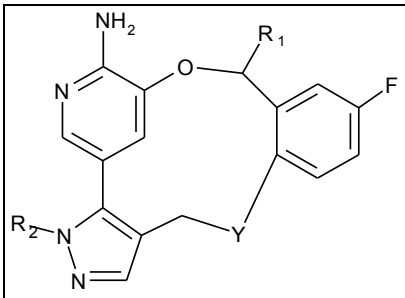
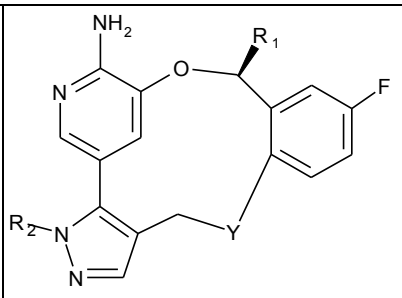
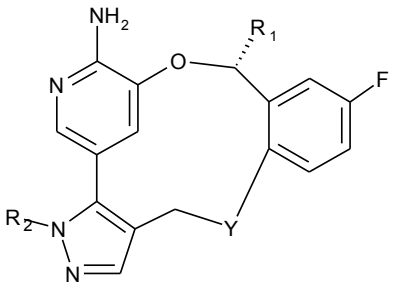
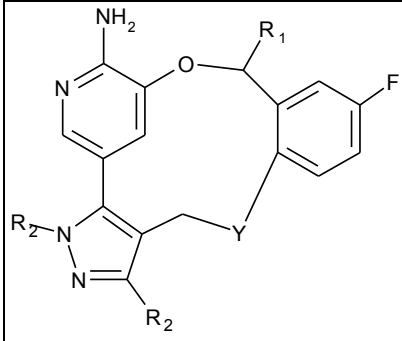
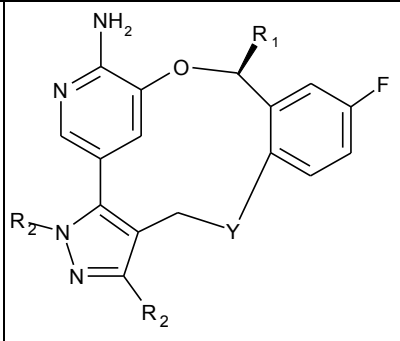
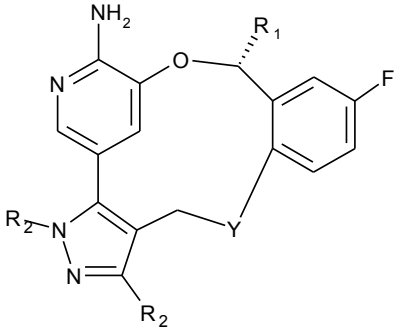
(I-A).

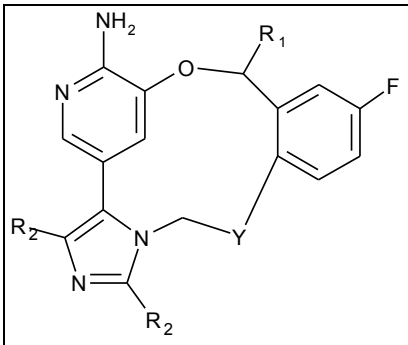
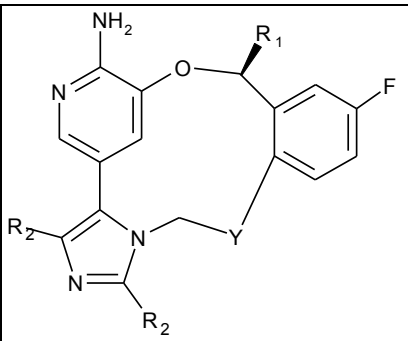
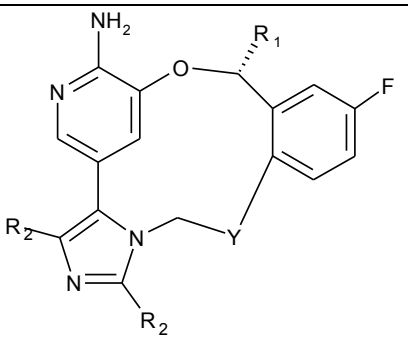
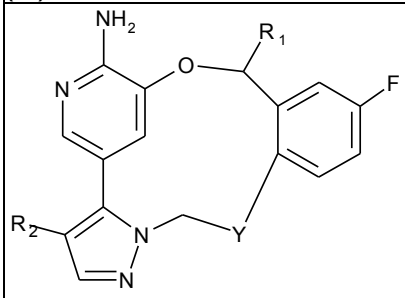
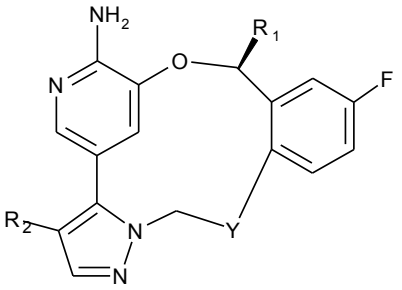
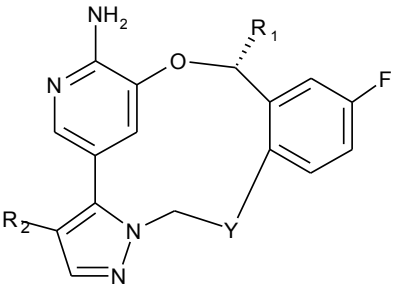
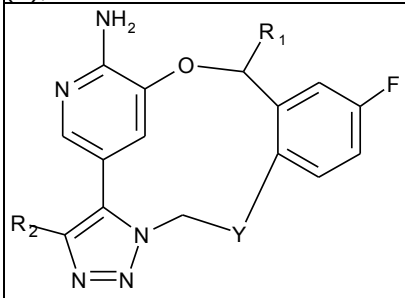
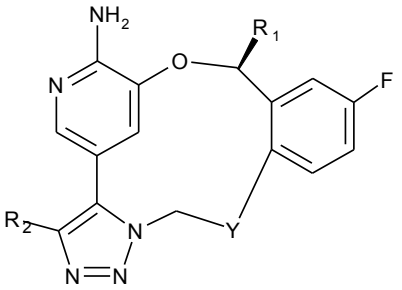
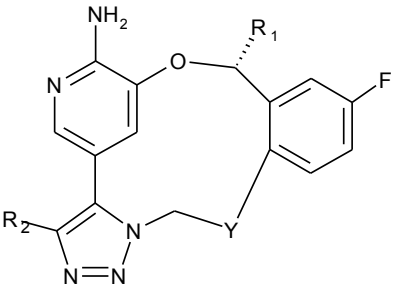
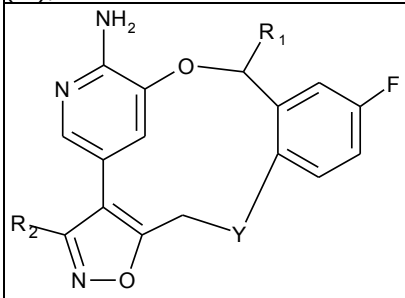
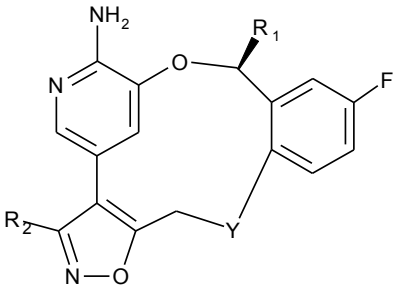
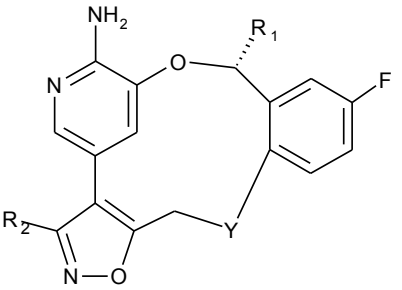
В інших варіантах здійснення сполука формули (I) має структуру (I-B):



(I-B).

В одному аспекті сполука являє собою сполуку будь-якої з наступних формул або її енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або її фармацевтично прийнятну сіль:

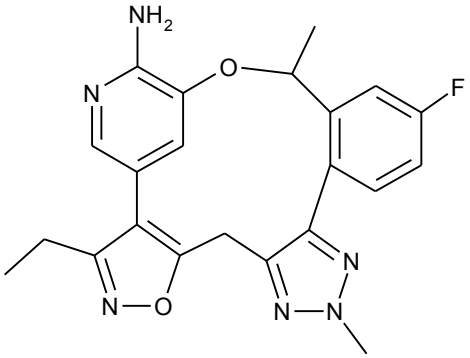
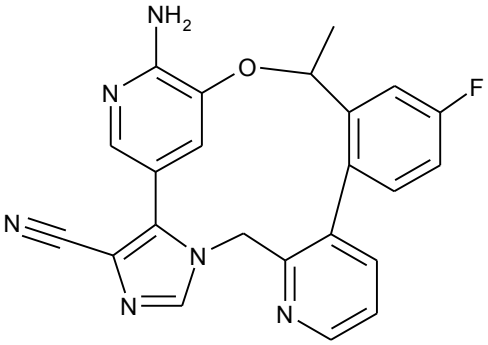
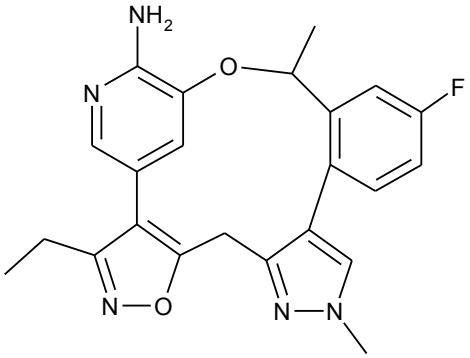
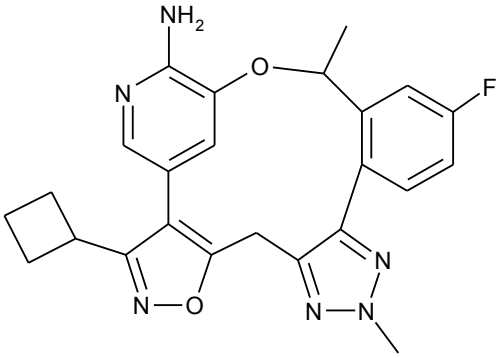
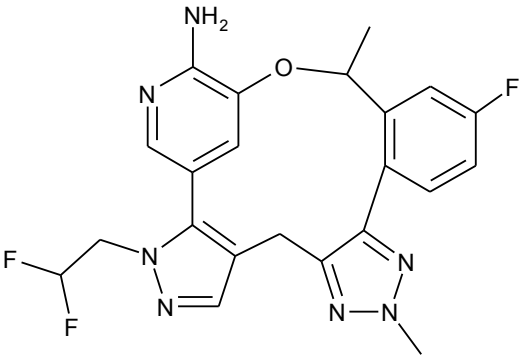
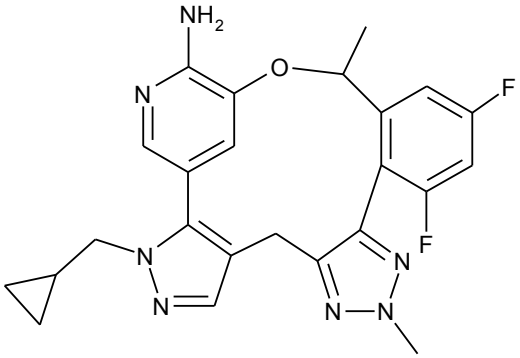
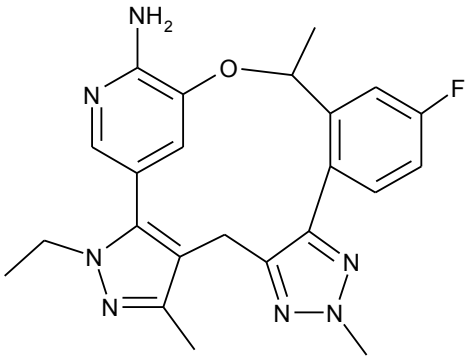
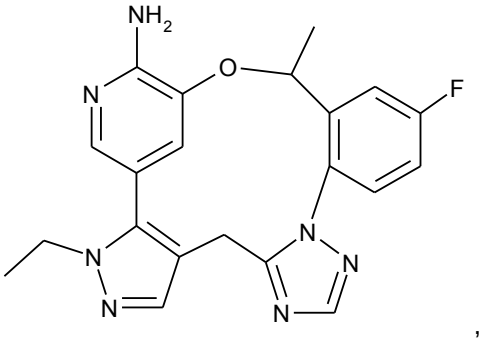
 (II),	 (II-A),	 (II-B),
 (III),	 (III-A),	 (III-B),

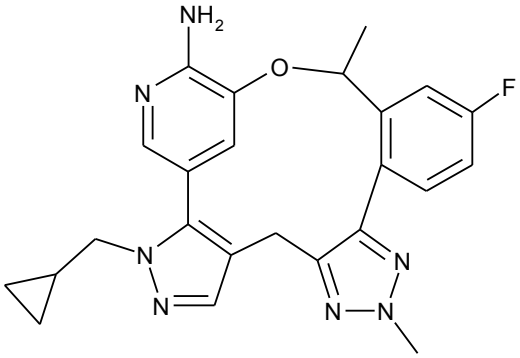
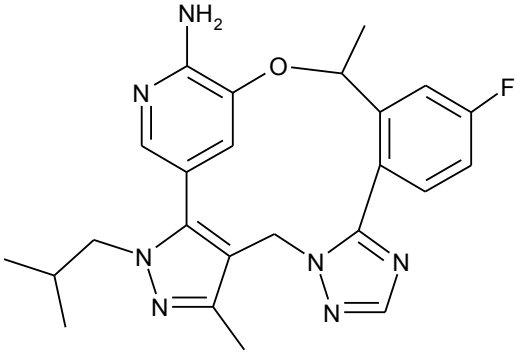
 (IV),	 (IV-A)	 (IV-B),
 (V),	 (V-A),	 (V-B),
 (VI),	 (VI-A),	 (VI-B),
 (VII),	 (VII-A) або	 (VII-B),

У деяких варіантах здійснення кожен R2 незалежно вибраний із групи, що складається з H, CN, метилу, етилу, ізобутилу, метокси, хлору, трифторметилу, циклопропілу, циклопропілметилу, 2-фторетилу, дифторетилу, 2,2-дифторетилу, циклобутилу та оксетанілу.

У деяких варіантах здійснення R3 вибраний із групи, що складається з H, фтору, хлору, CN, метилу й етилу.

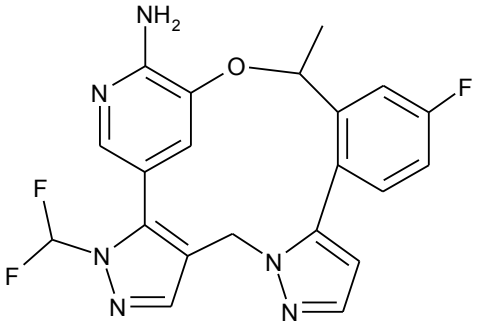
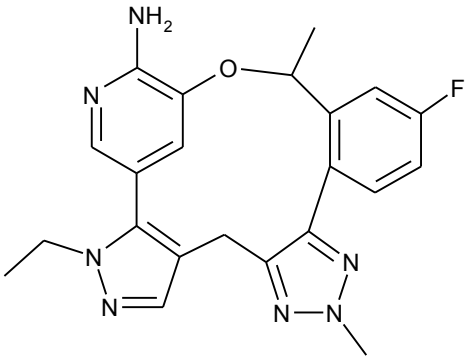
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:


,

,

,

,

,

,

,

,

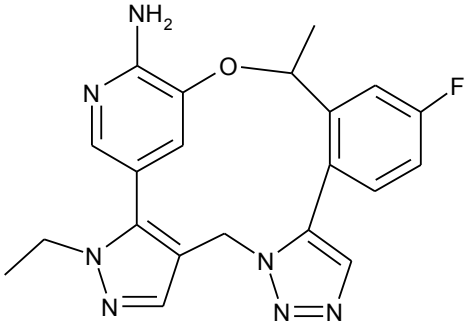
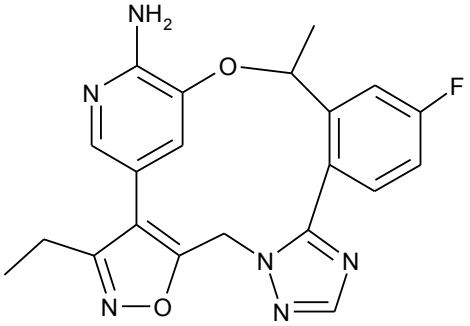



, і

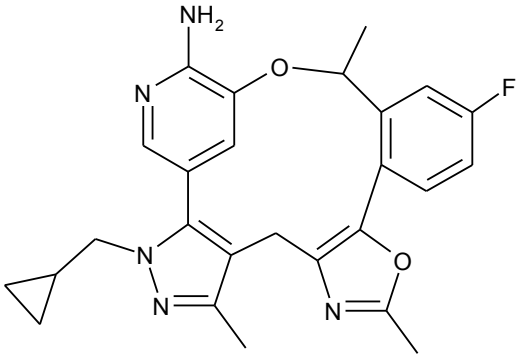
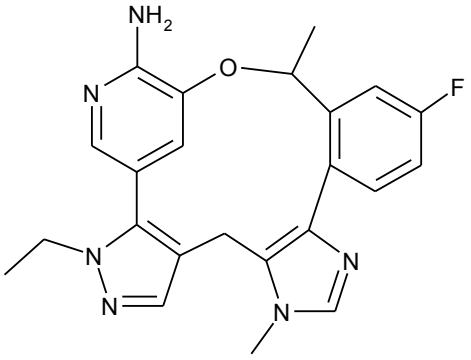
або їх енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або їх фармацевтично прийнятну сіль. У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:

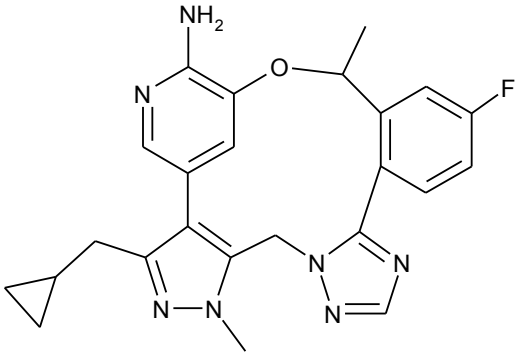
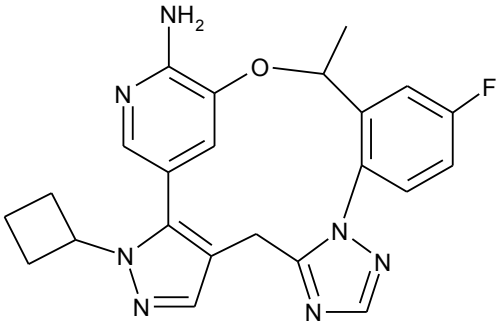
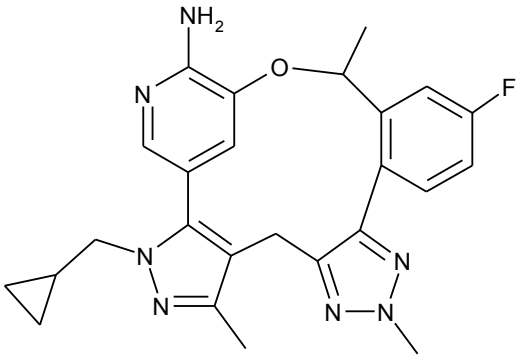
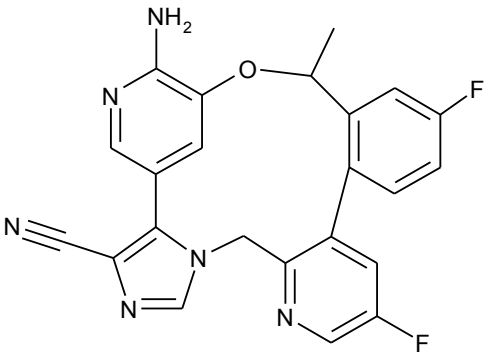
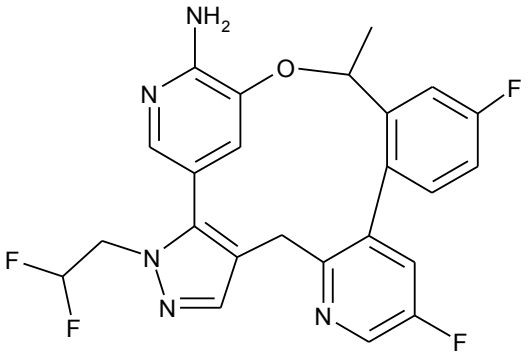
, ,

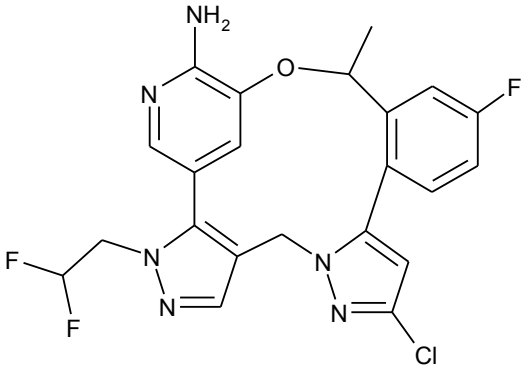
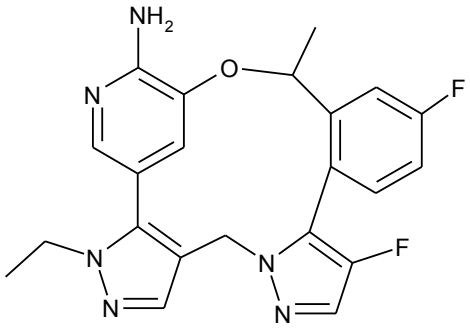
, ,

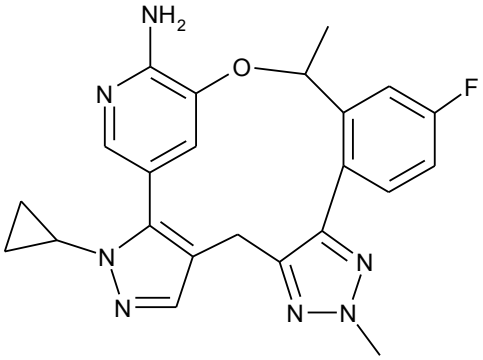
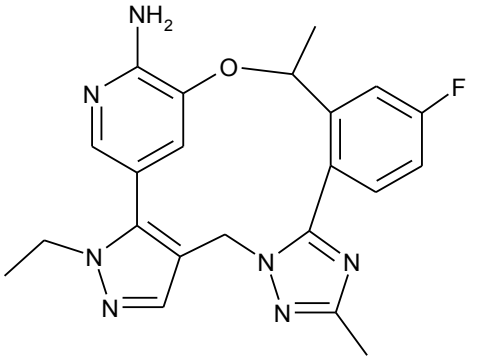
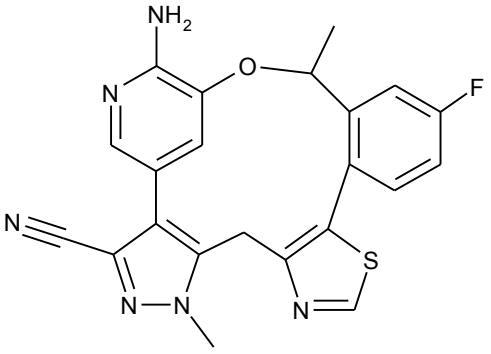
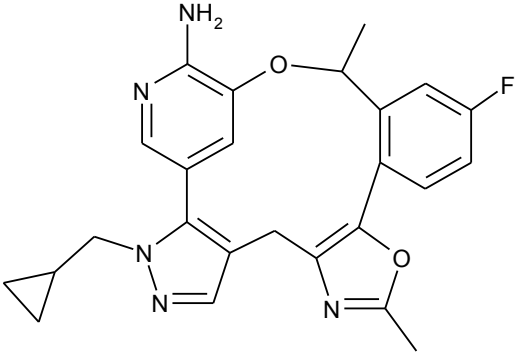
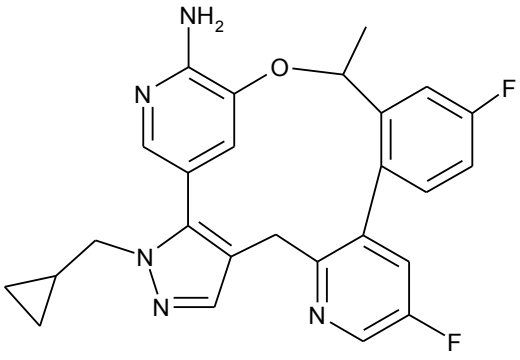
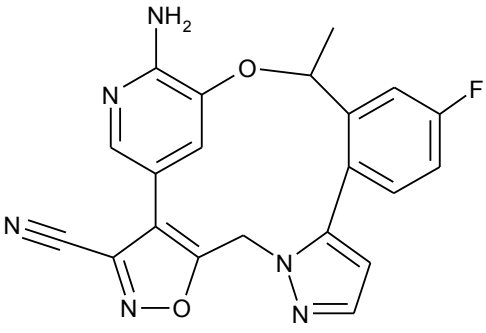
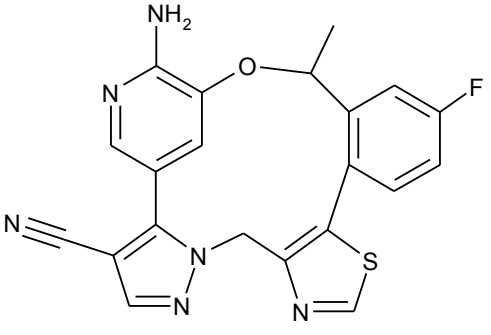
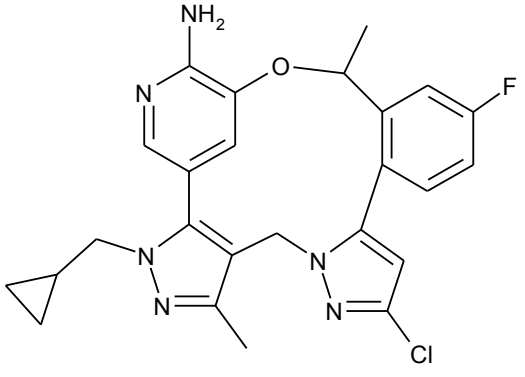



, ,

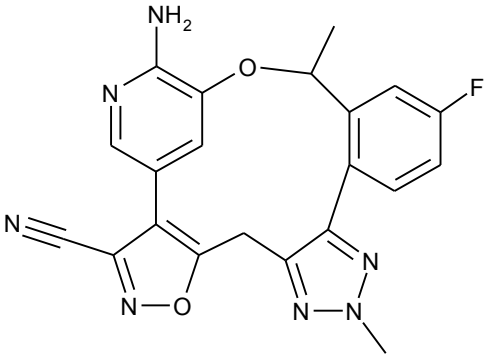
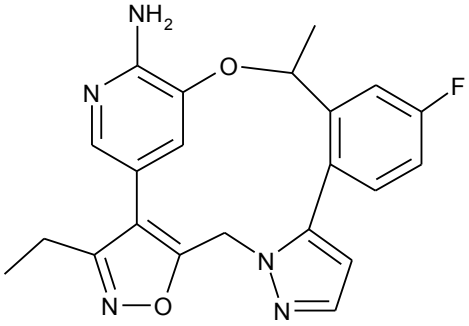
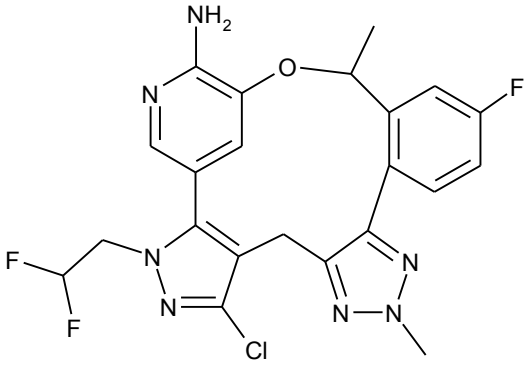
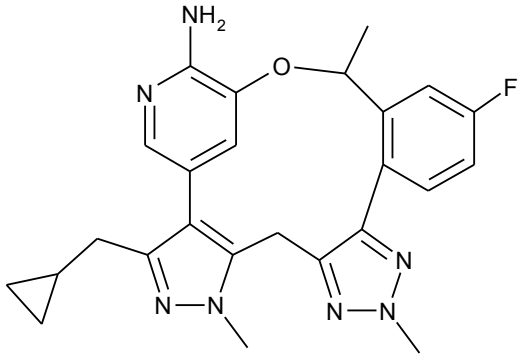
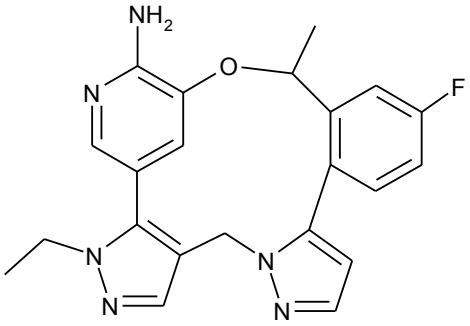
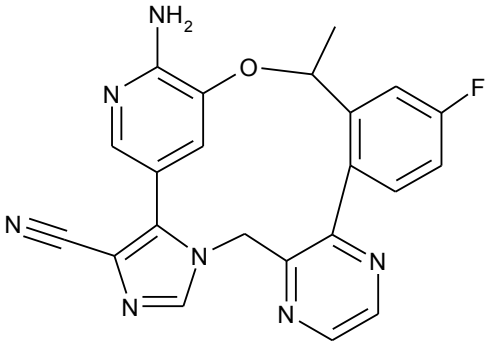
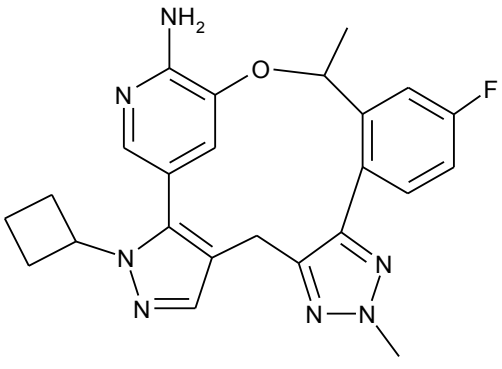
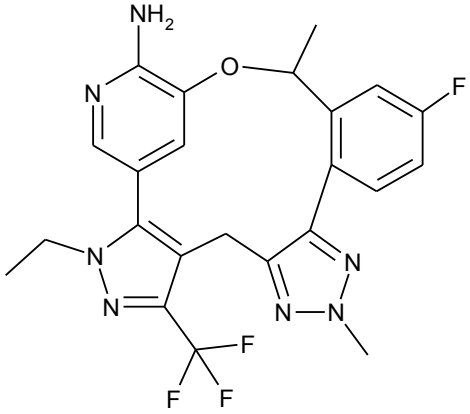

,

,

,

і

,

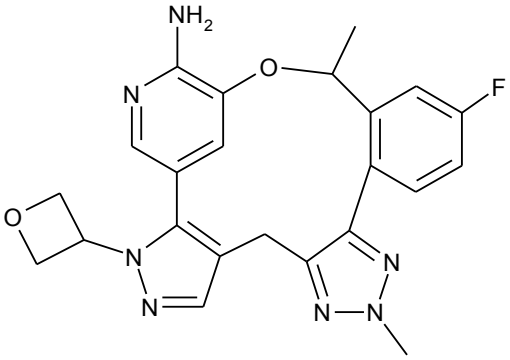
або їх енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або їх фармацевтично прийнятну сіль. У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:


,

,

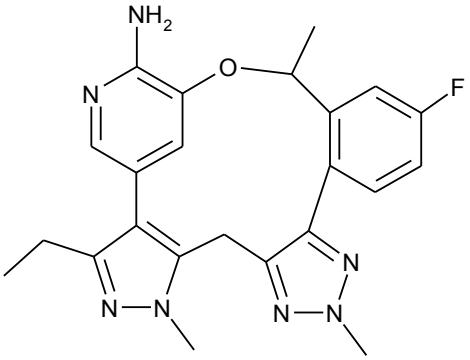

,

,

,

,

,

,

i

,

або їх енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або їх фармацевтично прийнятну сіль.
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:

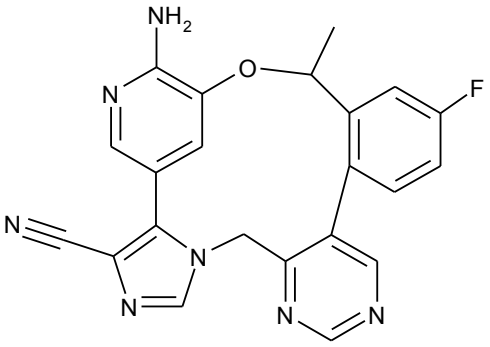

,

,

,

,

,

,

,




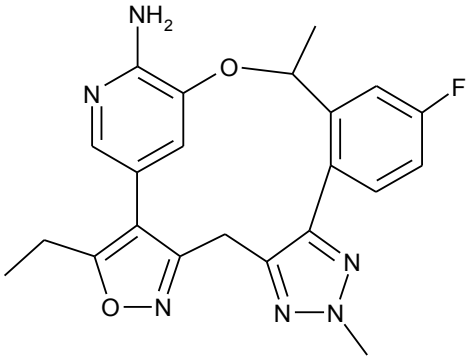
і



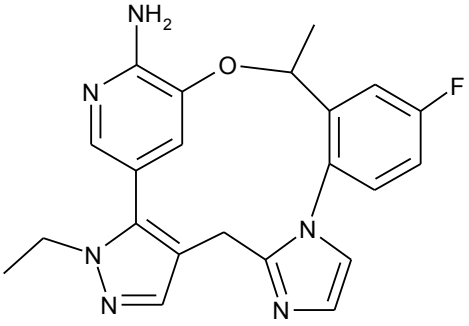
,



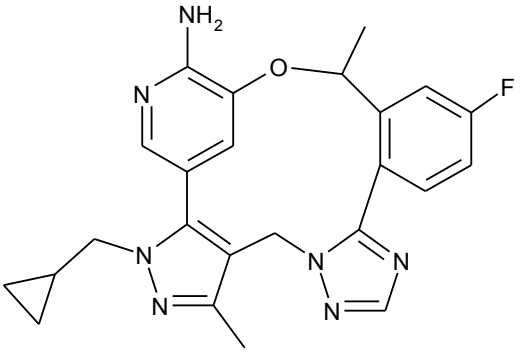
,



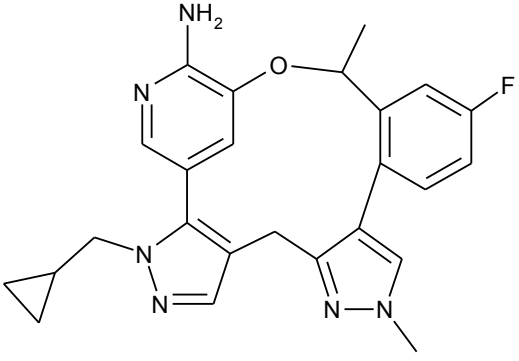
,



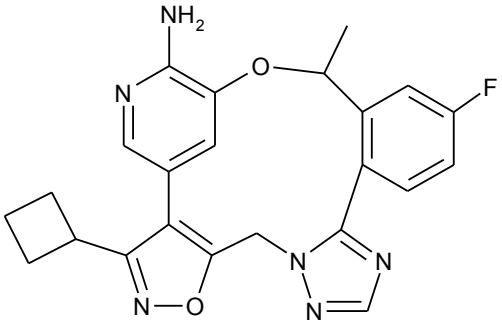
,



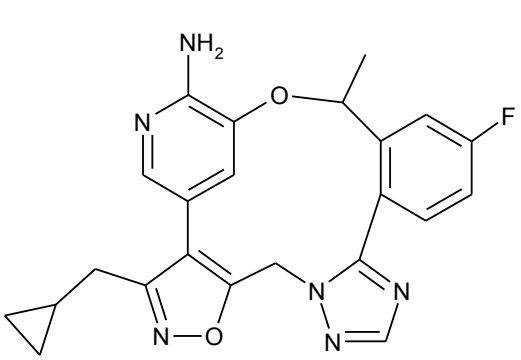
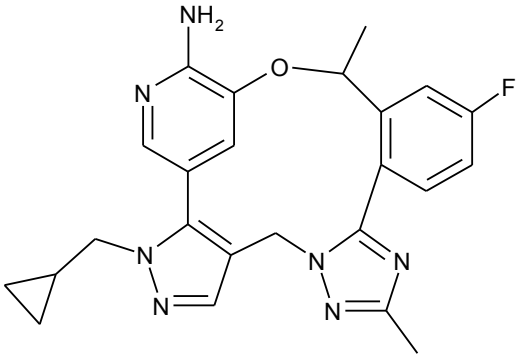
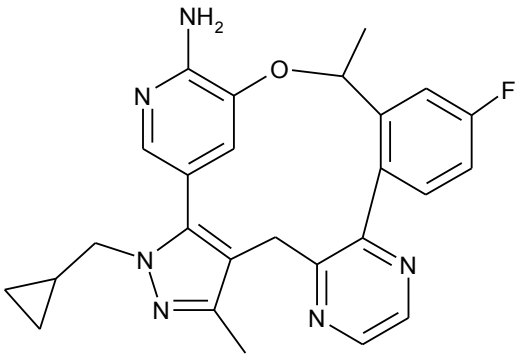
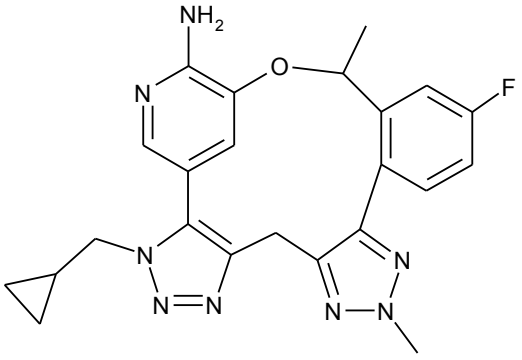
,



,

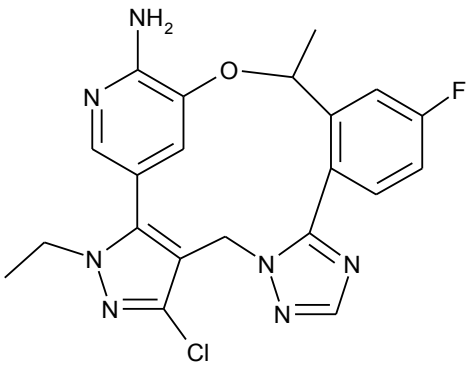
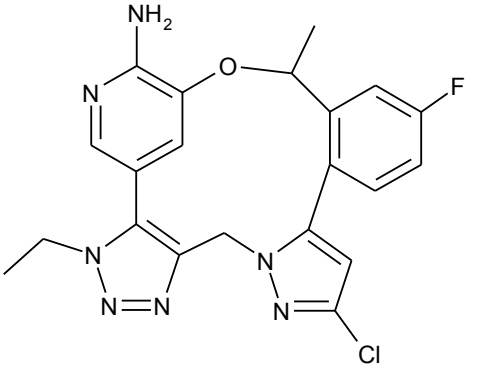
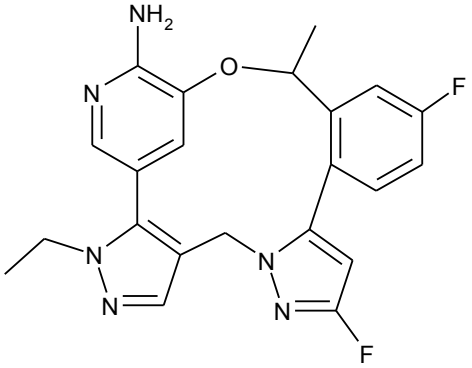
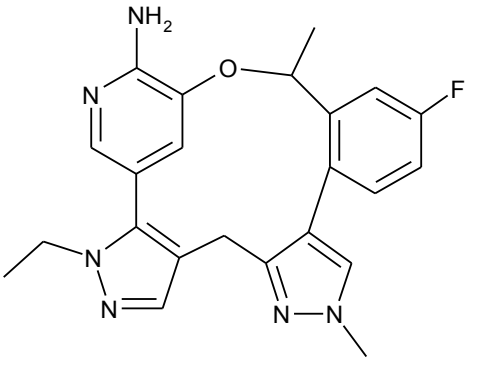


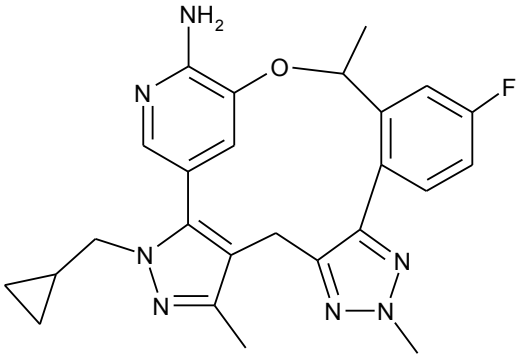
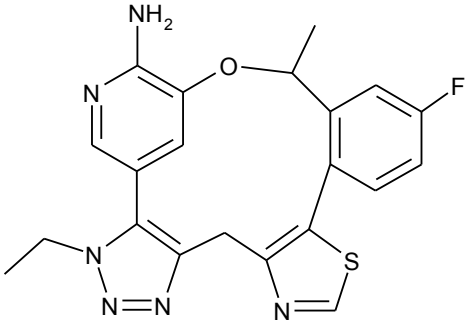
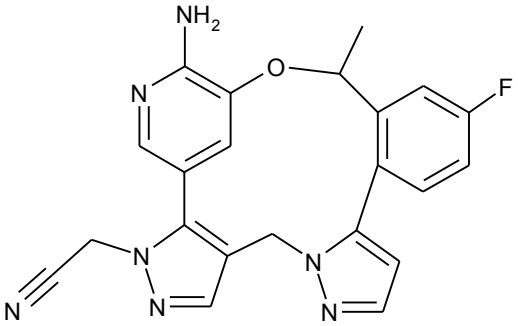
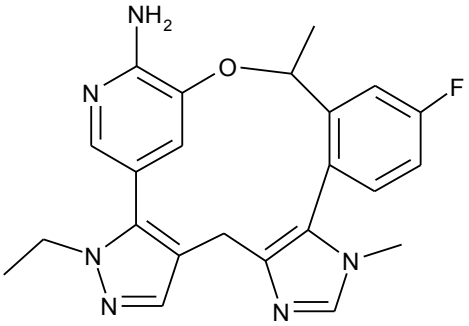
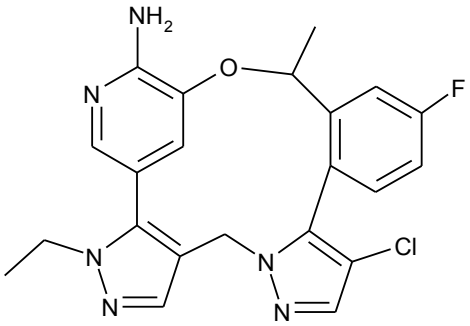
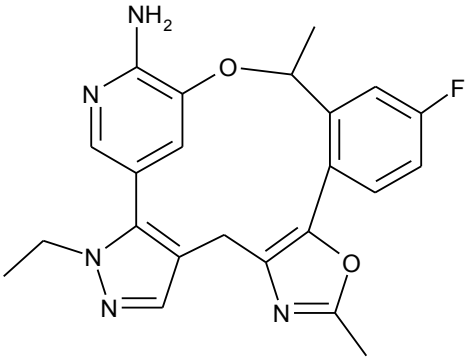
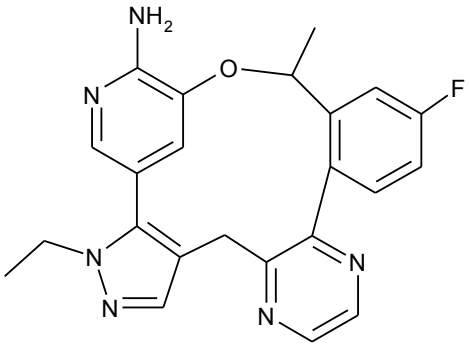
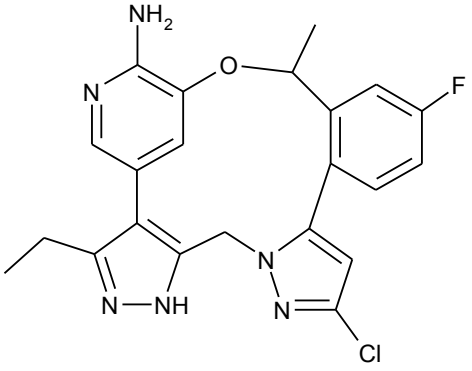
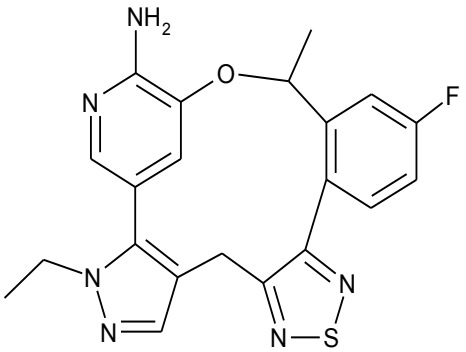
,


,

,

і

,

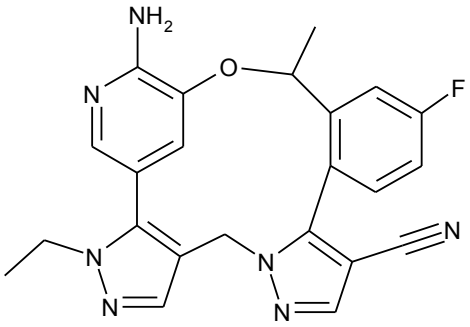
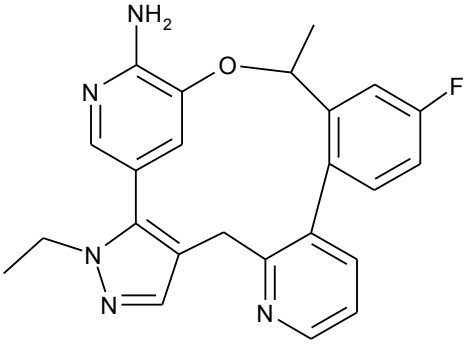
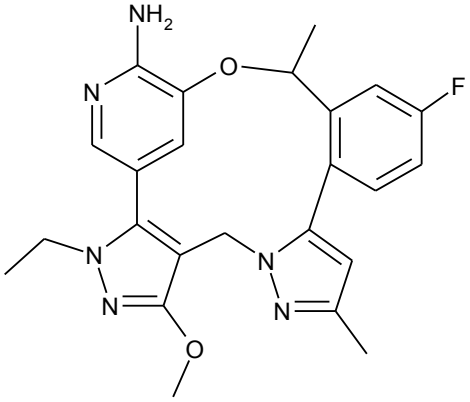
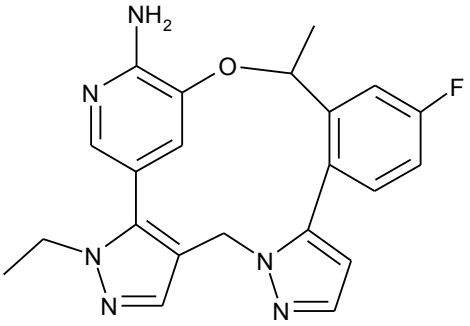
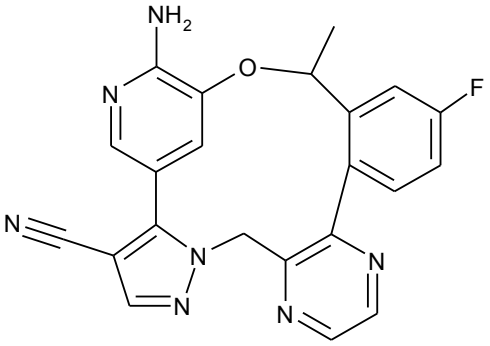
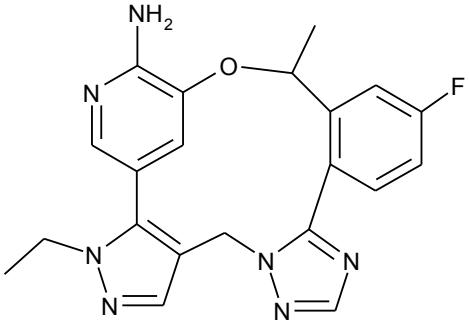
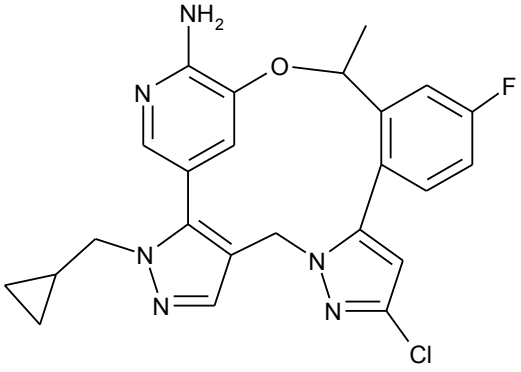
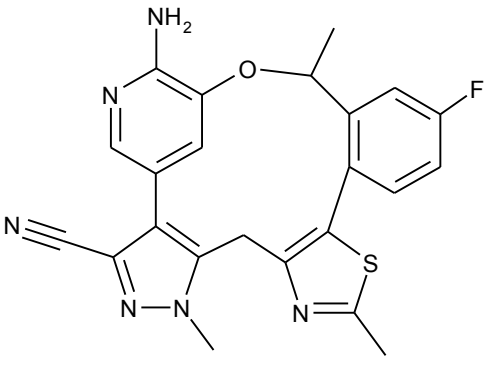
або їх енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або їх фармацевтично прийнятну сіль.

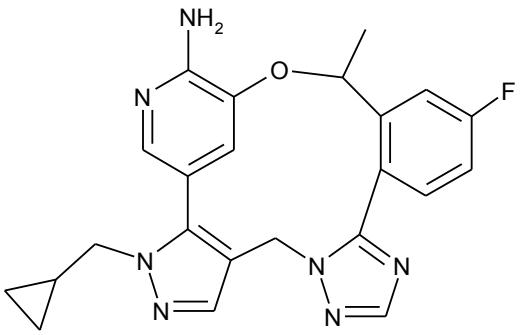
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:


,

,

,

,

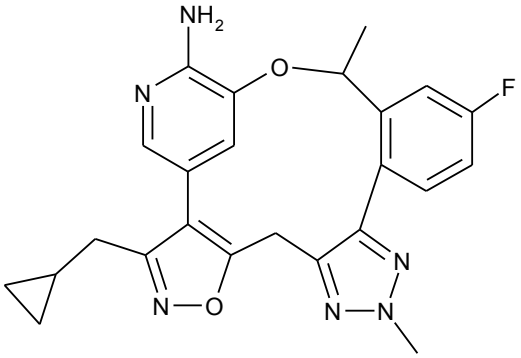

,

,

,

,

,

,

,

i

5 ,

або їх енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або їх фармацевтично прийнятну сіль.
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:

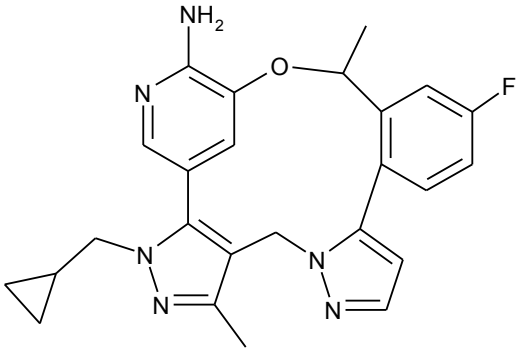

,

,

,

,

,

,

,

.



,

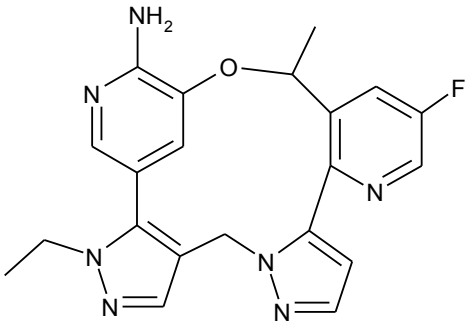


і

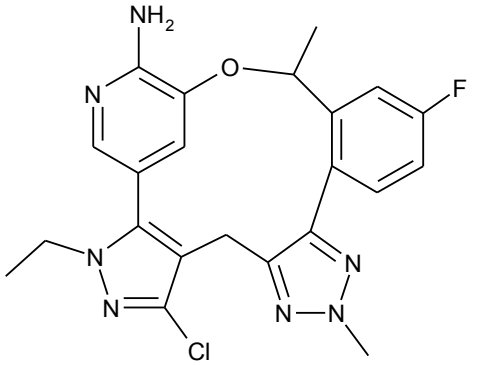


,

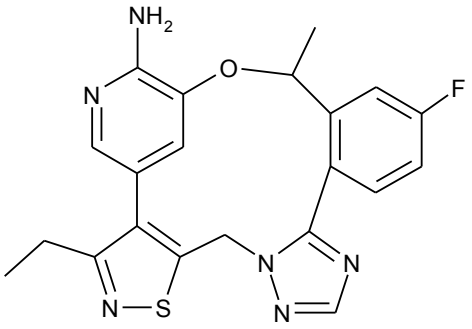
або їх енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або їх фармацевтично прийнятну сіль. У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:



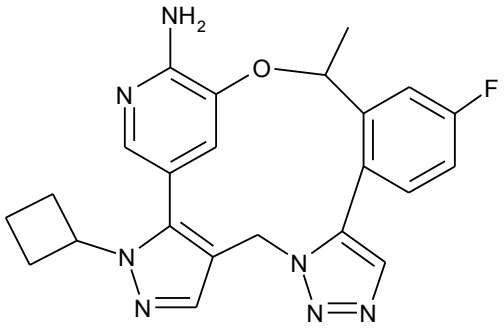
,



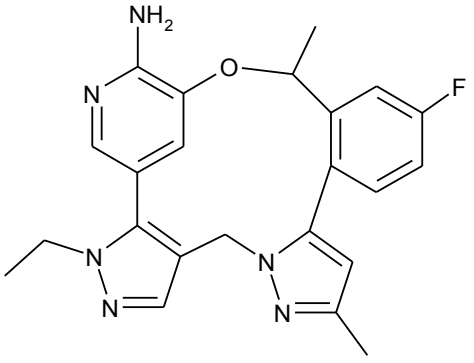
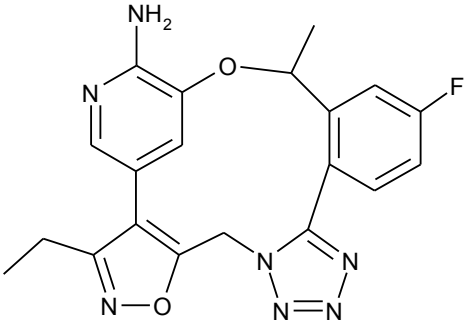
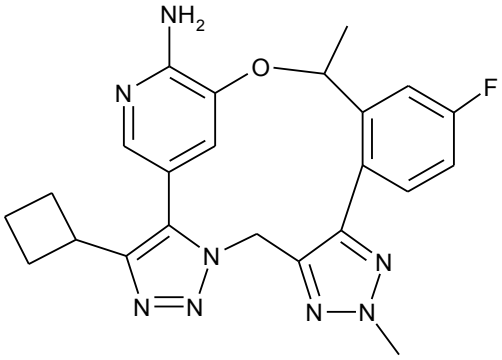
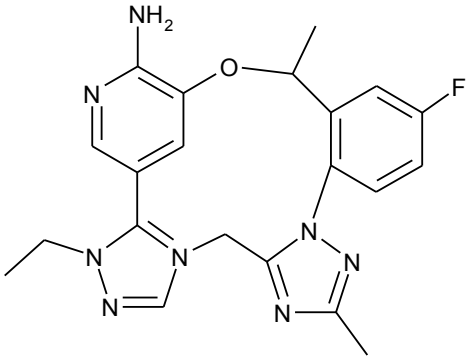
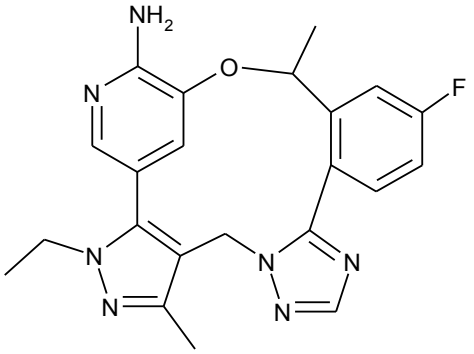
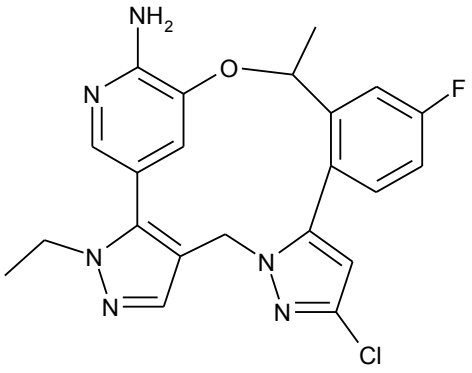
,



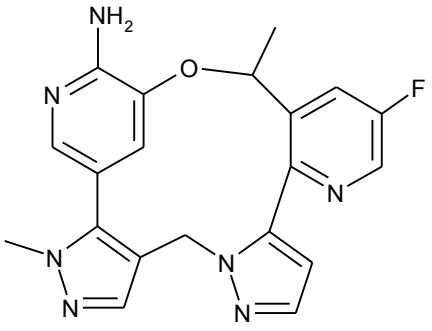
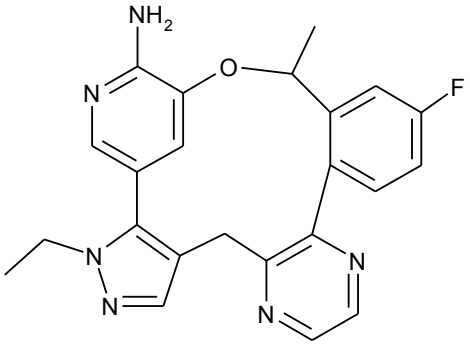
,



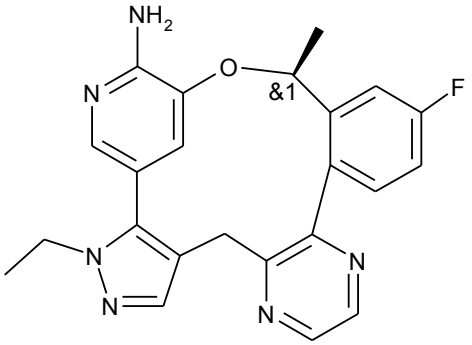
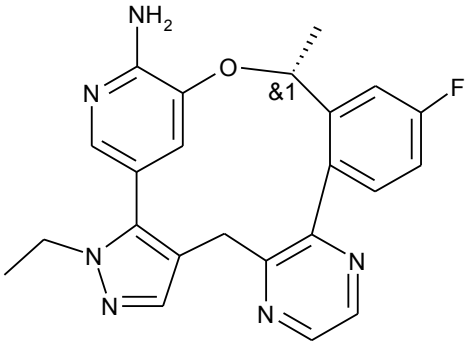
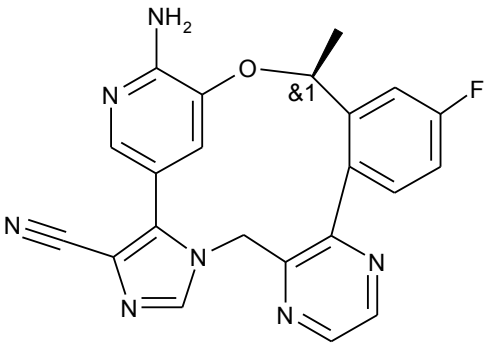
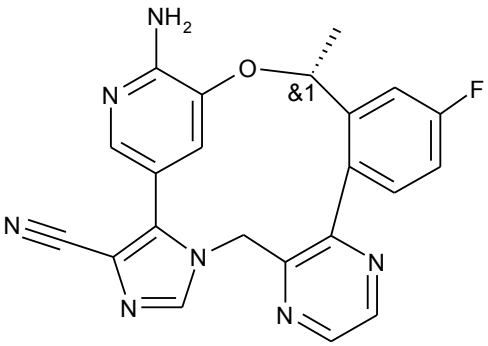
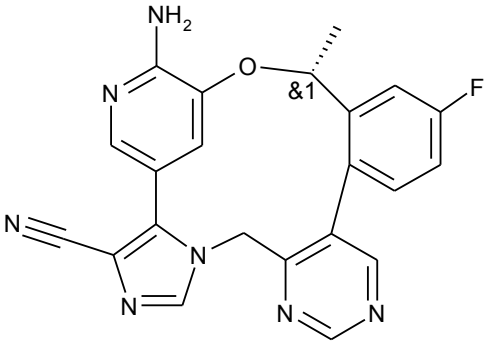
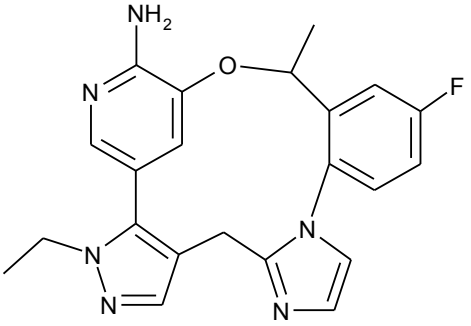
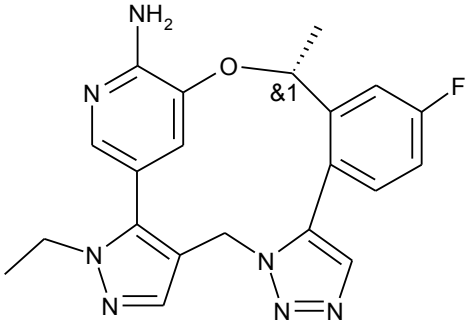
,


,

,

,

,


і

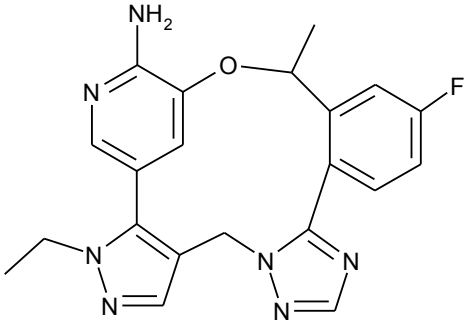
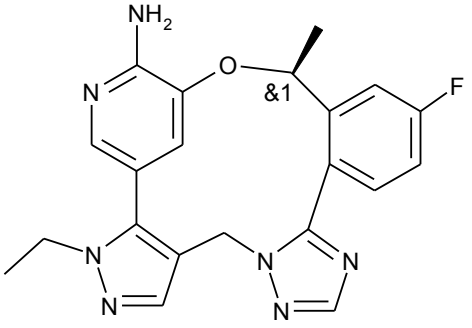
або їх енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або їх фармацевтично прийнятну сіль.
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:

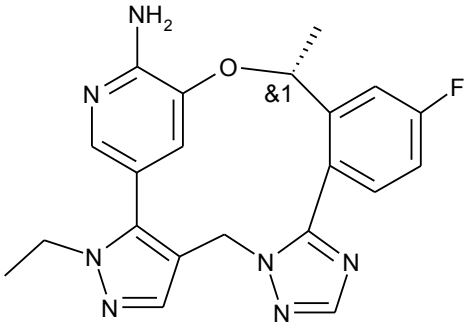

і

,

або їх енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або їх фармацевтично прийнятну сіль.
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:


,

,

,

,

,

i

.

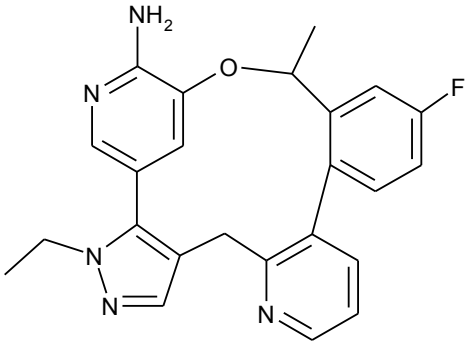
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:


,

i



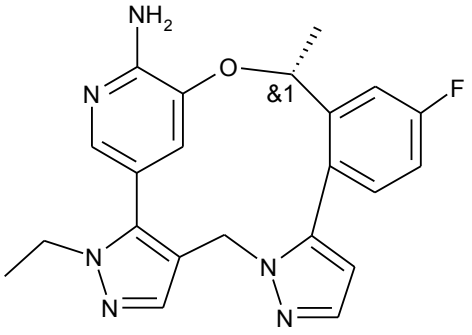
.

У певних варіантах здійснення сполука являє собою:



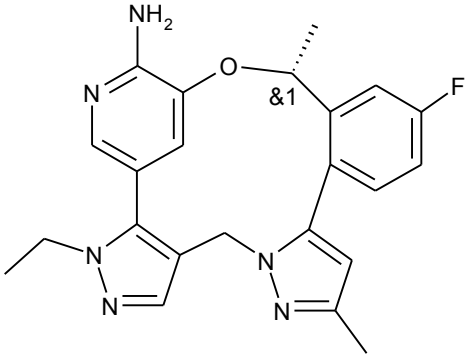
.

У певних варіантах здійснення сполука являє собою:

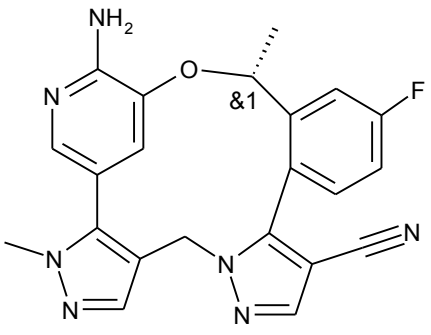


.

У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:

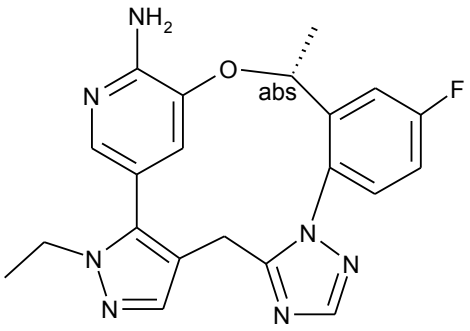


і

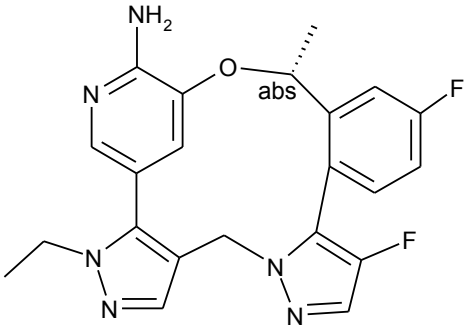


.

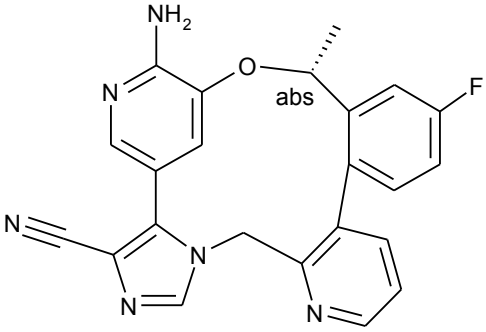
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:



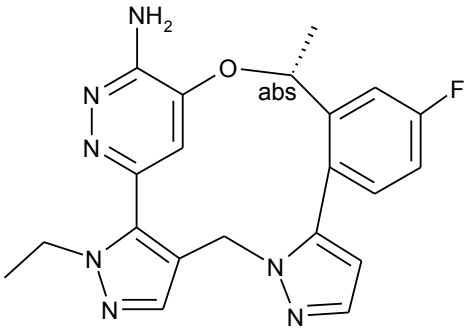
,



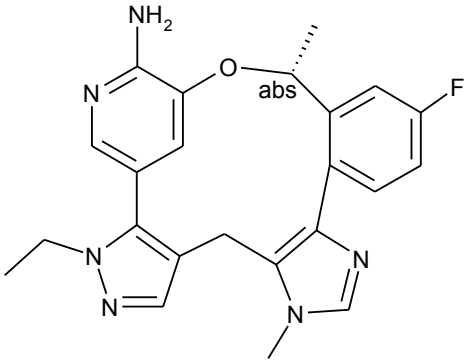
,



,

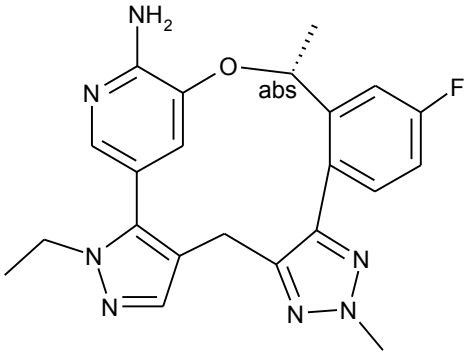


та

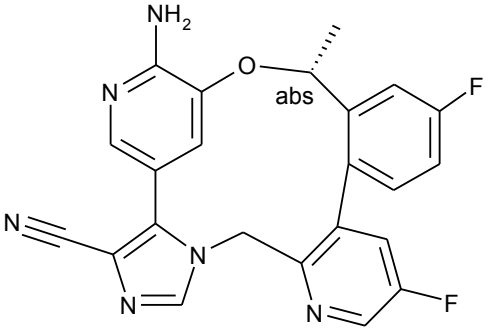


.

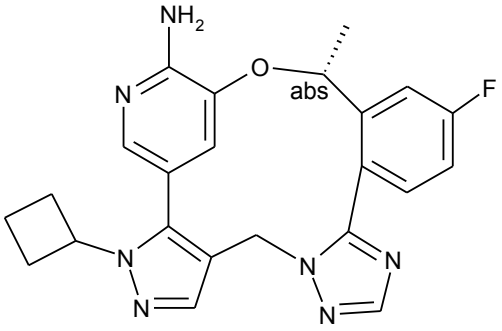
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:



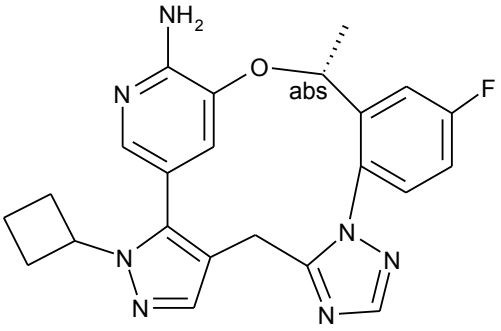
,

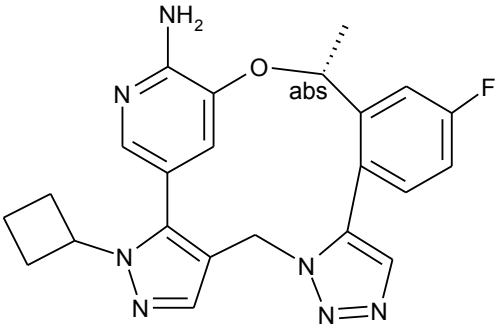


,



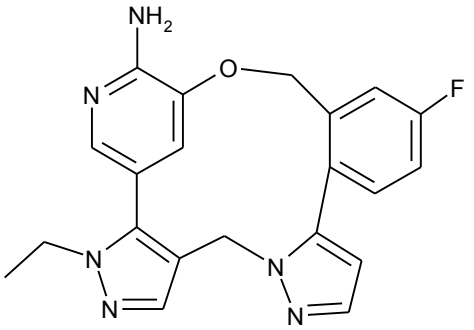
,



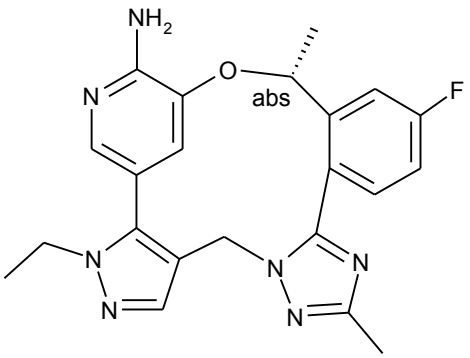


та .

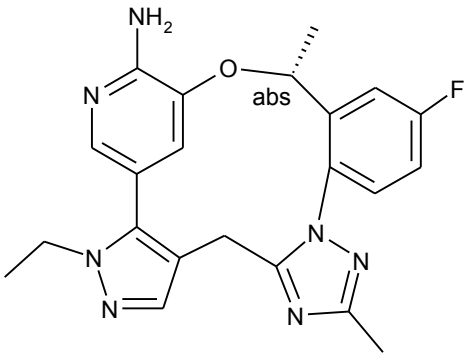
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:



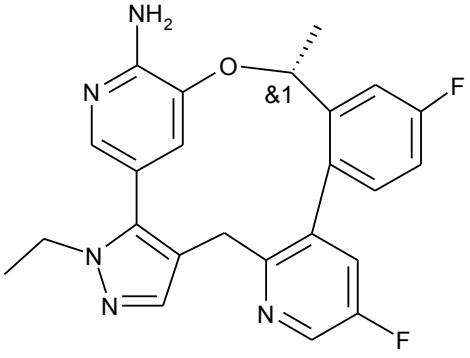
,



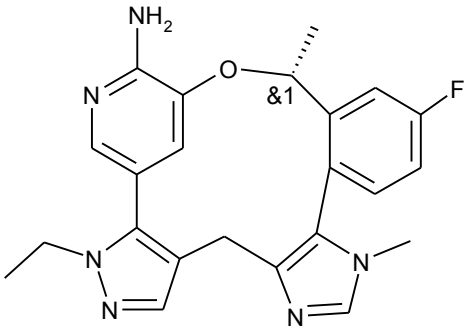
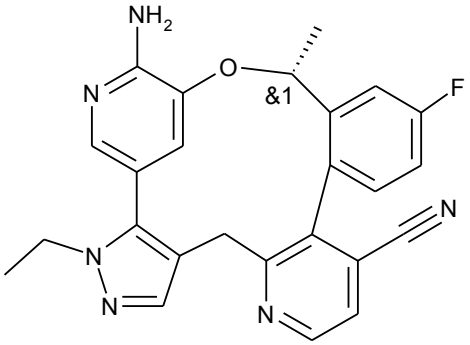
,



,

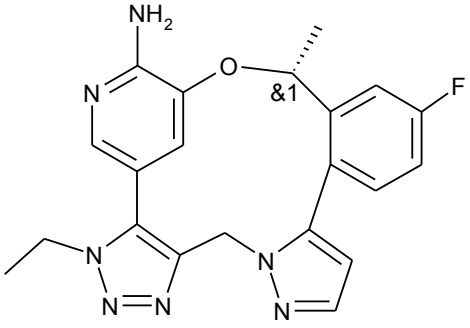
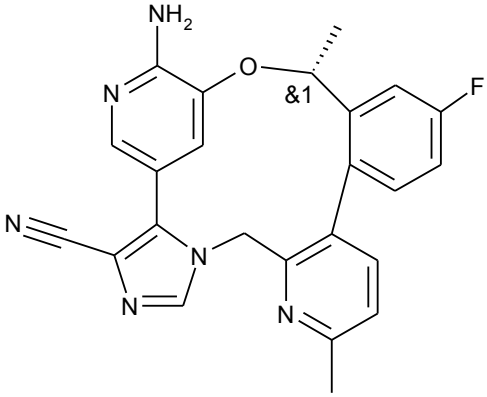


,

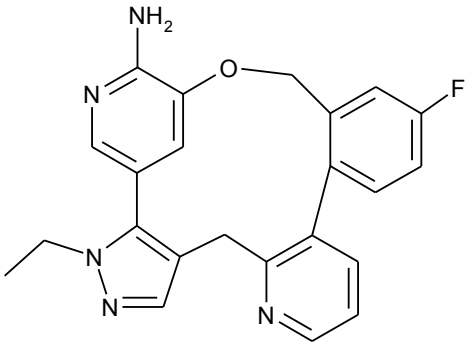
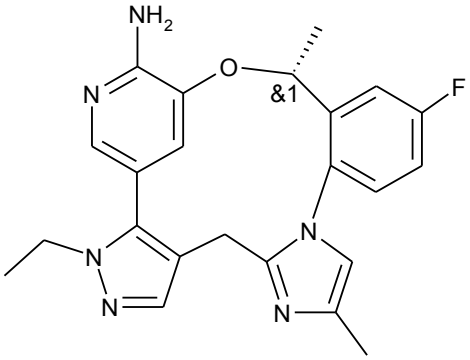



і .

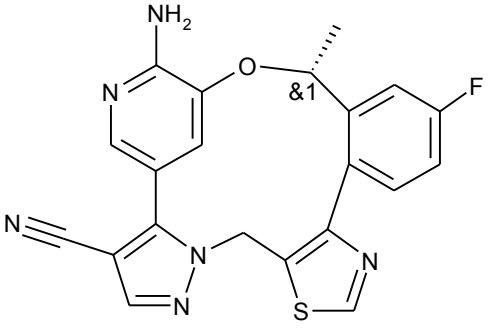
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:

, ,

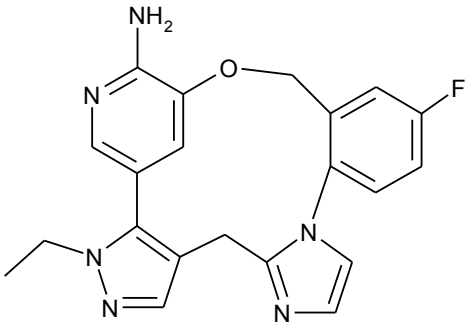
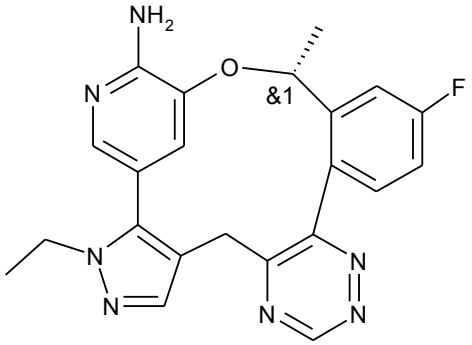
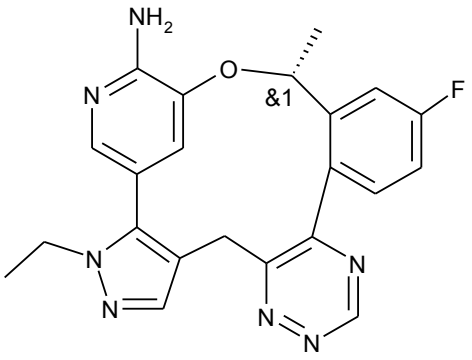



5 , і

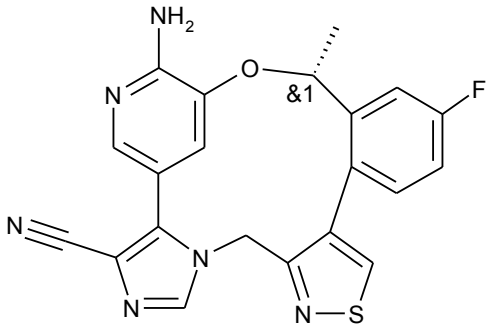
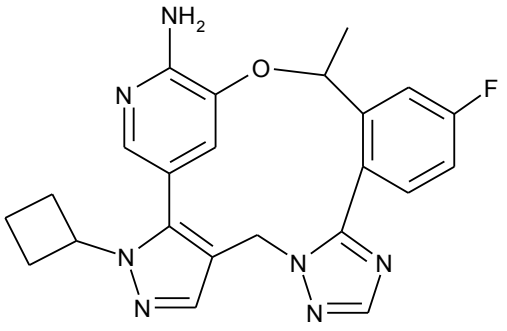
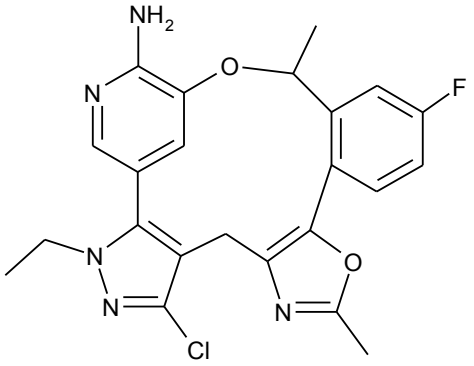
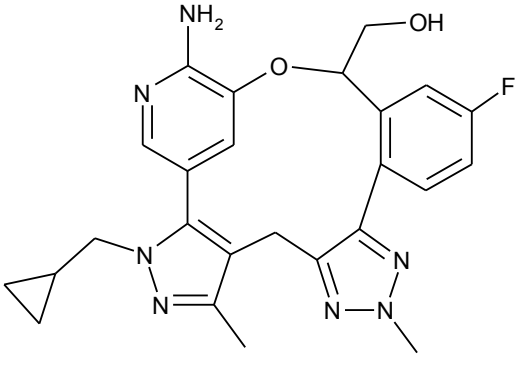


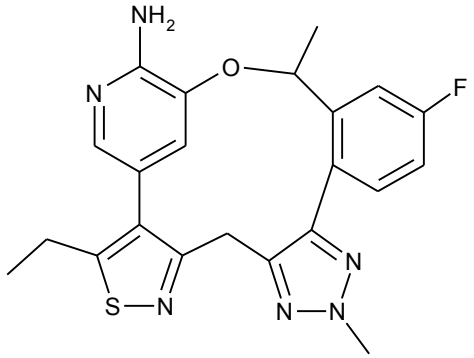
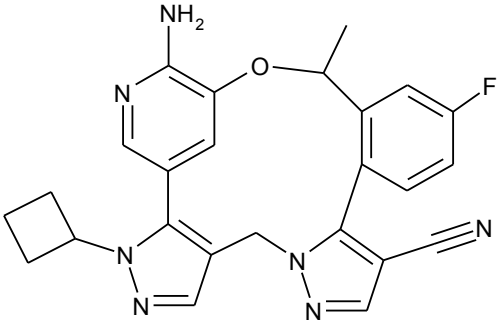
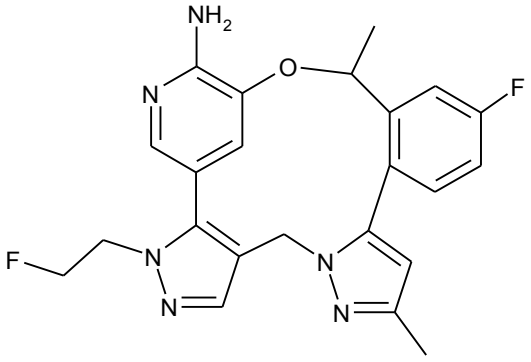
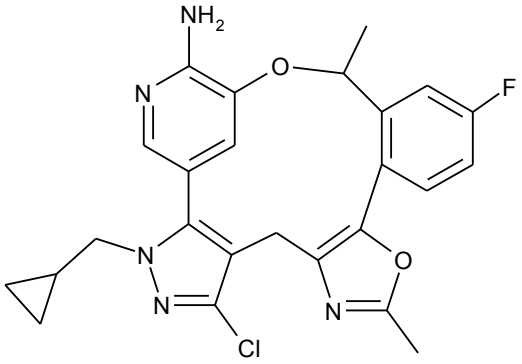
.

У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:

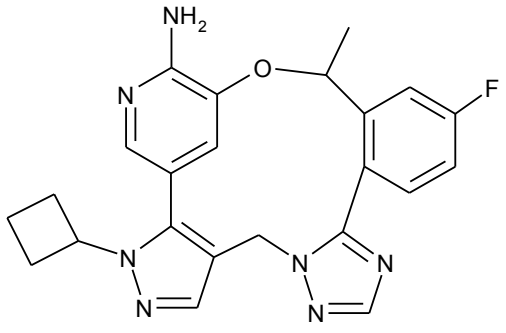
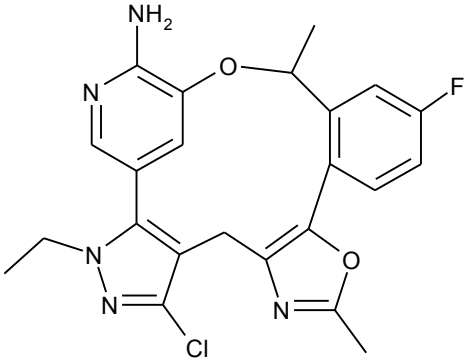
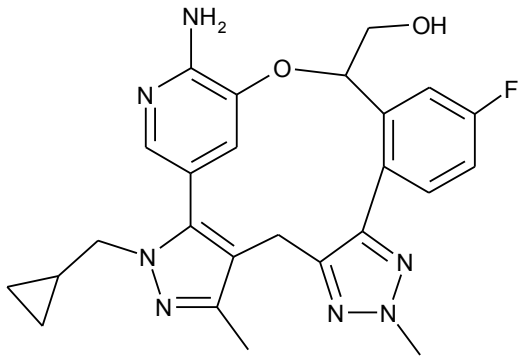
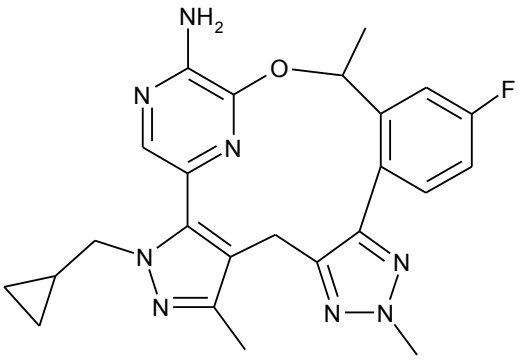


і

.

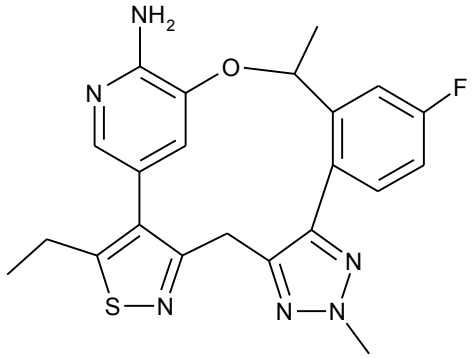
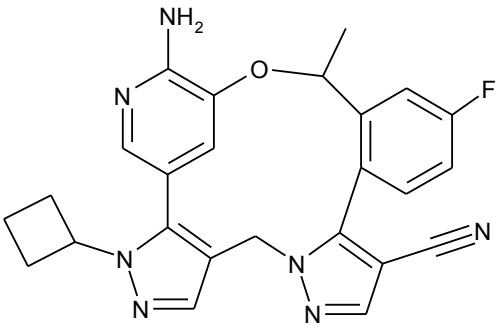
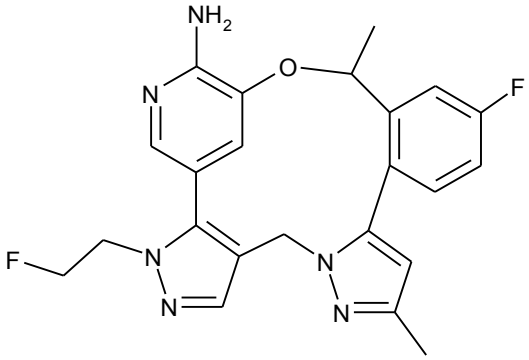
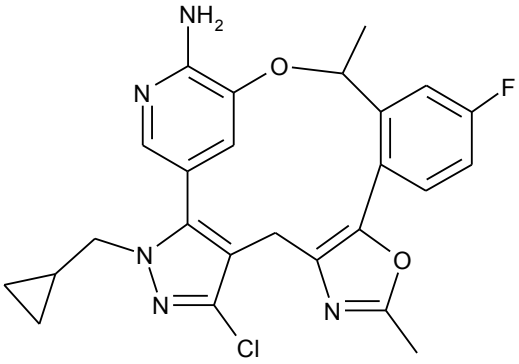
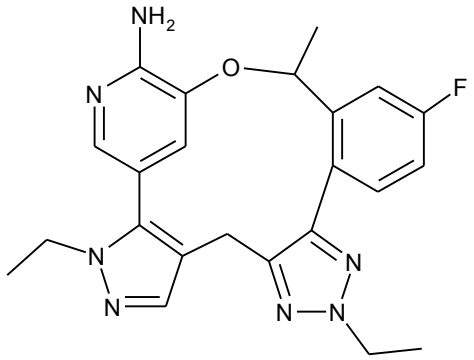
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:


,

,

,

,


,

,

і

.

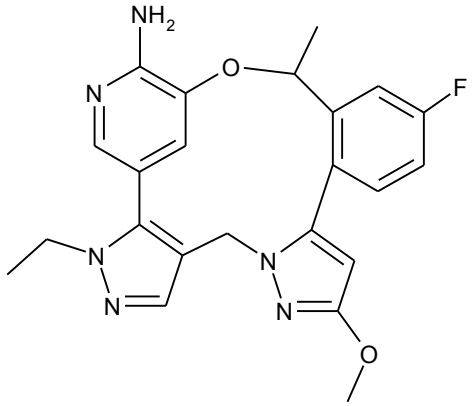
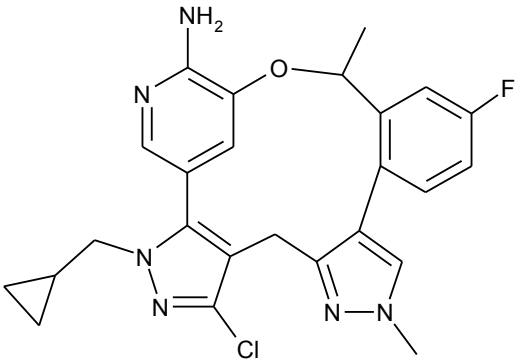
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:

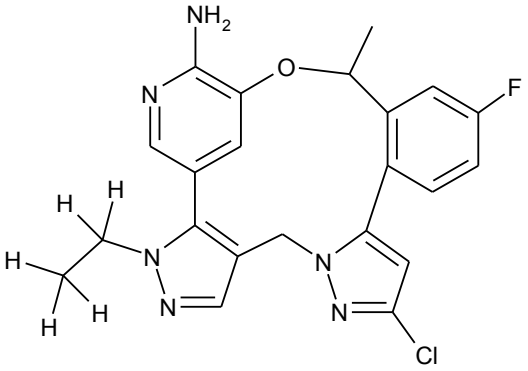

,

,

,

,


,

,

,

i

.

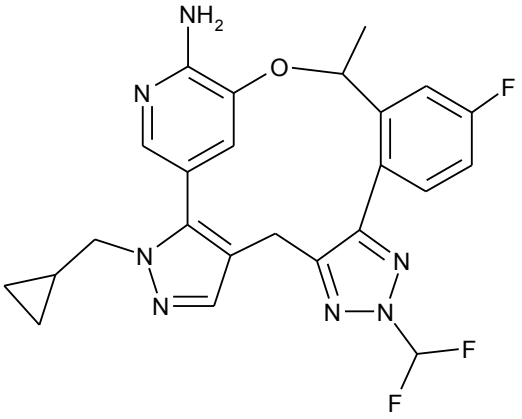
або їх енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або їх фармацевтично прийнятну сіль.

У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:

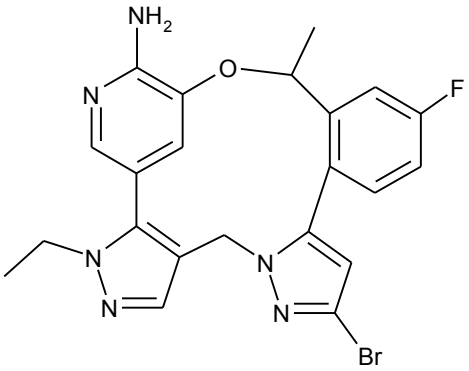

,

,


NH2
O
N
F
H
H
H
H
H
N
N
N
N
Cl

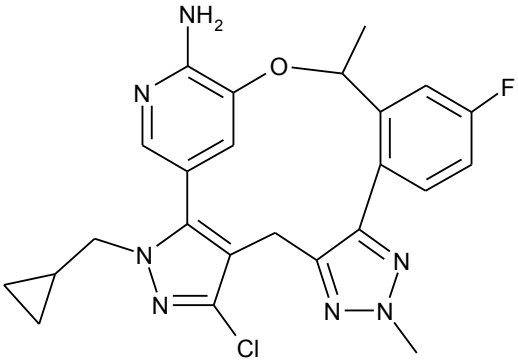
,


NH2
O
N
F
N
N
N
N
N
F
F

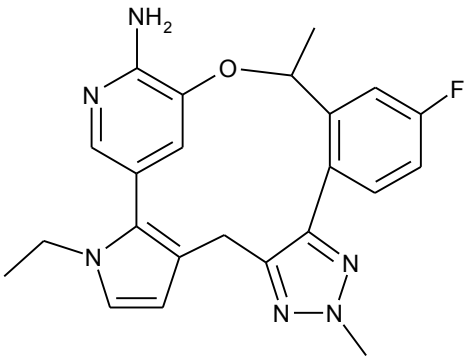
,


NH2
O
N
F
N
N
N
N
Br

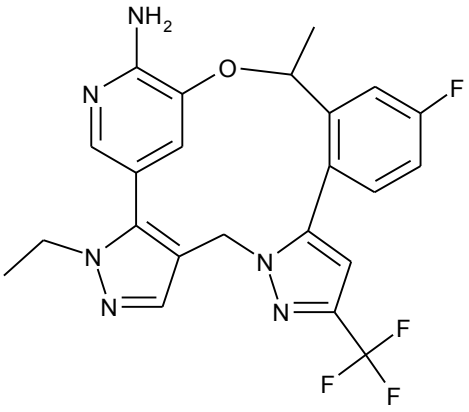
,


NH2
O
N
F
N
N
N
N
N
Cl

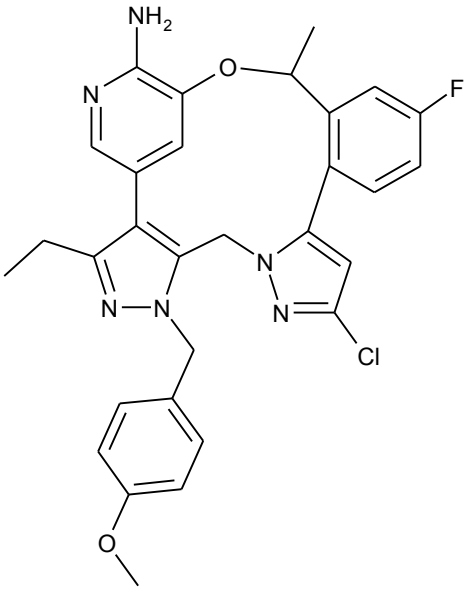
,


NH2
O
N
F
N
N
N
N

,


NH2
O
N
F
N
N
N
N
F
F
F

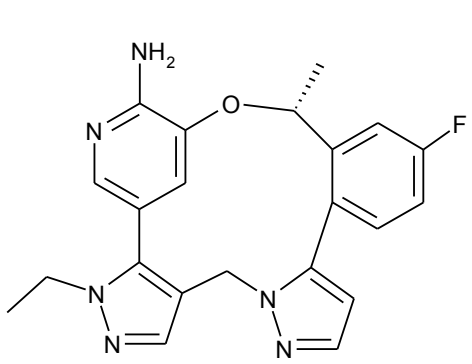
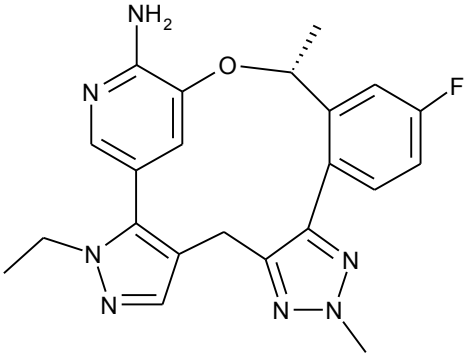
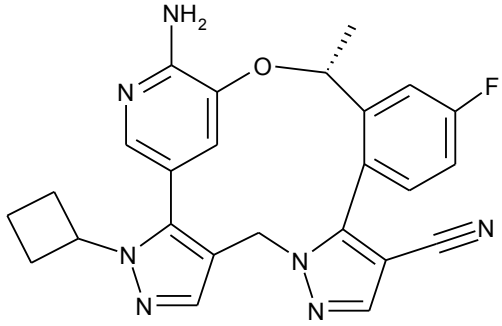
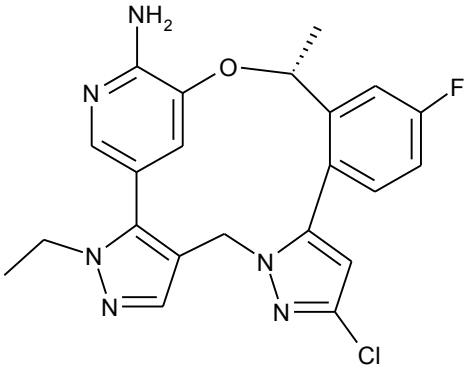
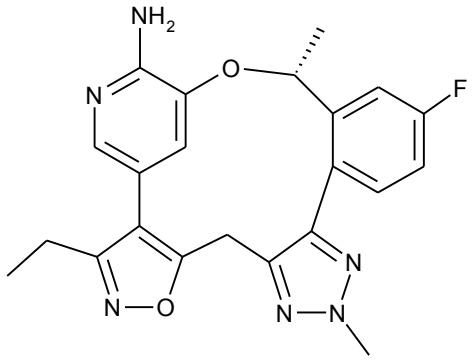
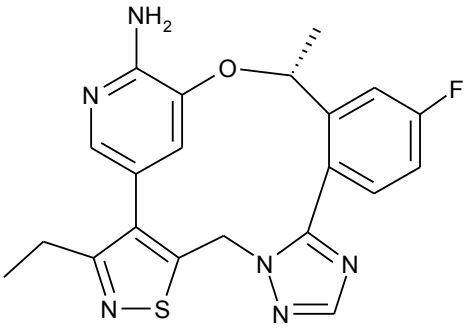
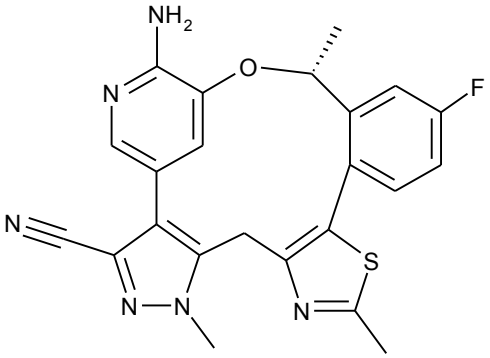
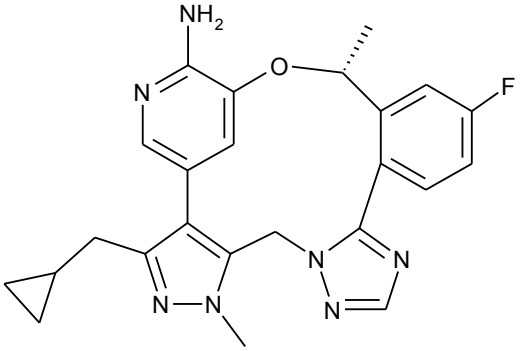
i


NH2
O
N
F
N
N
N
N
Cl
O

,

або їх енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер, або їх фармацевтично прийнятну сіль.

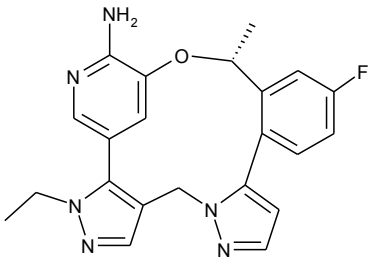
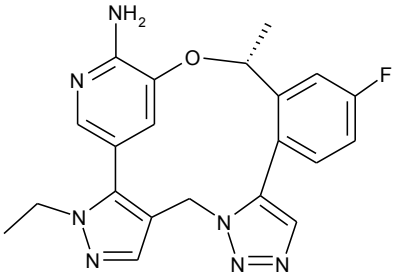
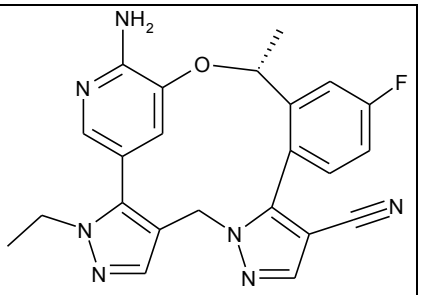
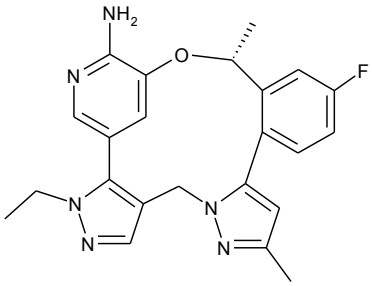
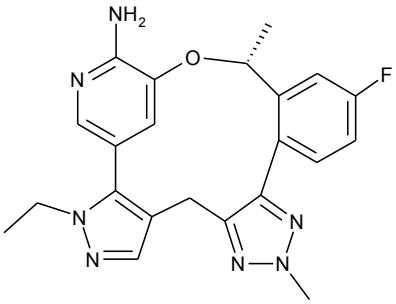
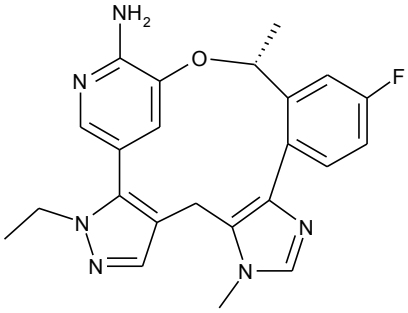
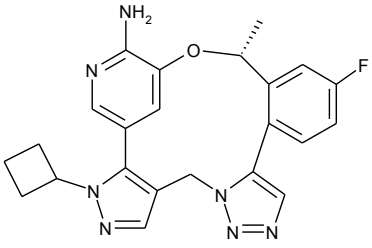
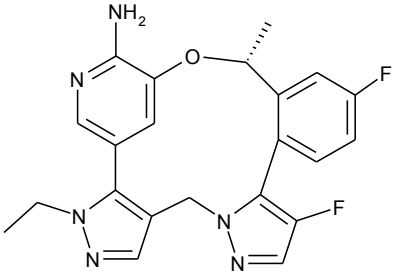
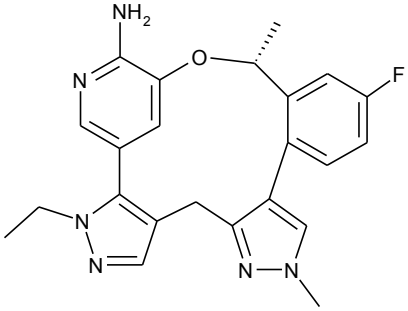
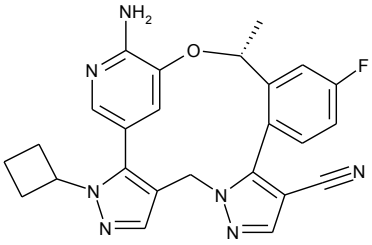
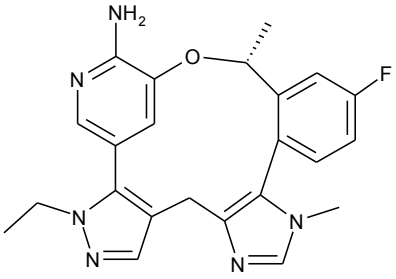
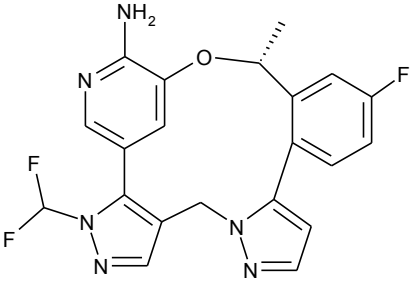
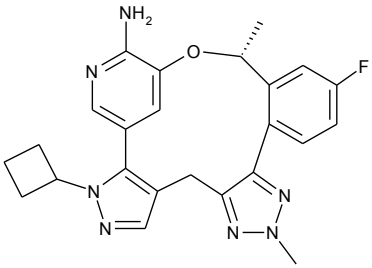
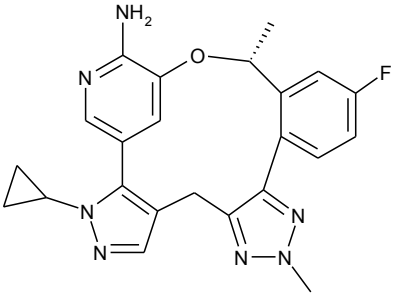
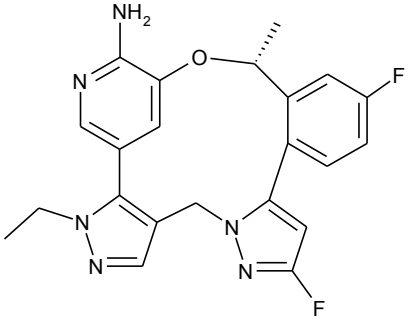
У певних варіантах здійснення сполуку вибрано з групи, що складається з:


,

,

,

,

,

,

і

,

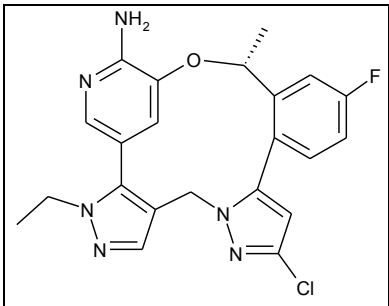
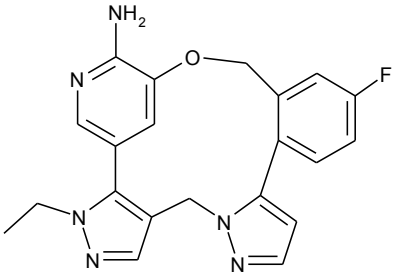
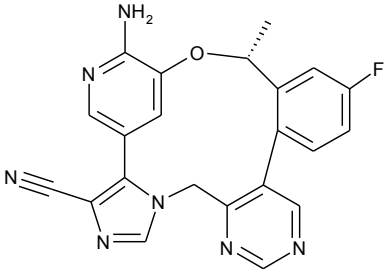
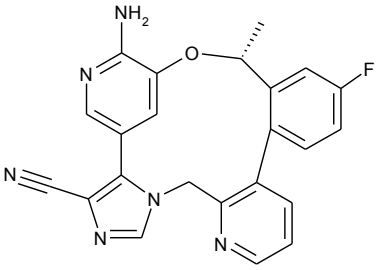
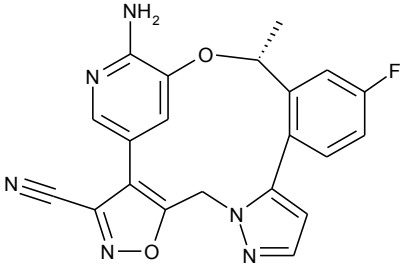
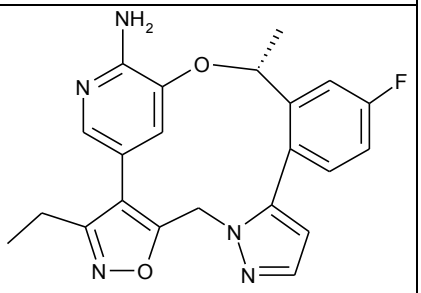
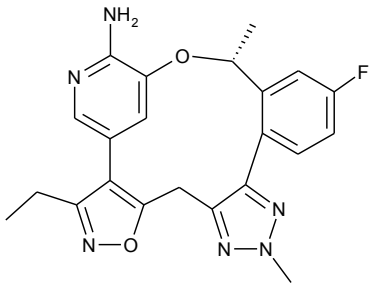
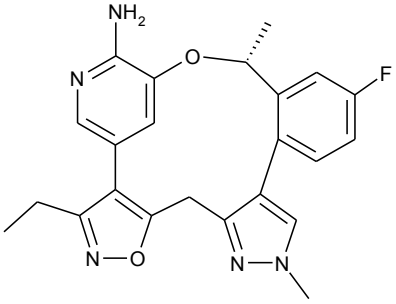
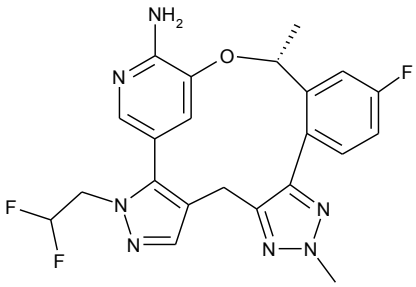
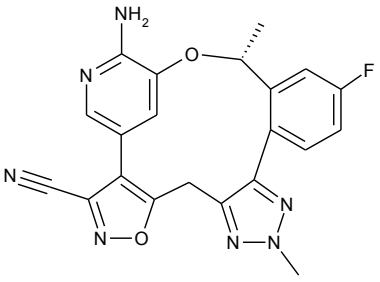
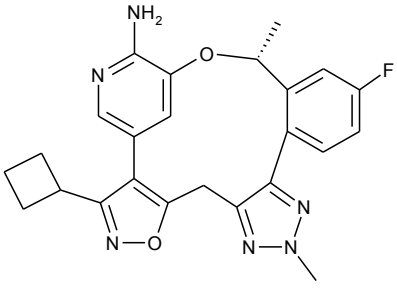
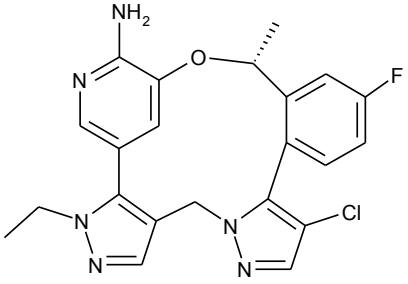
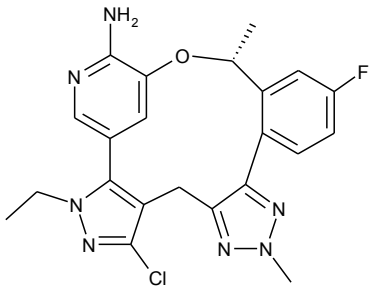
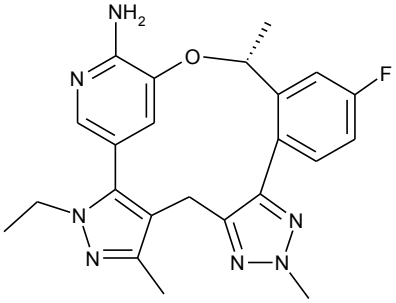
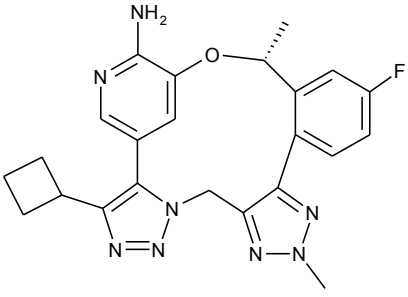
або їх фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано сполуку з таблиці 1:

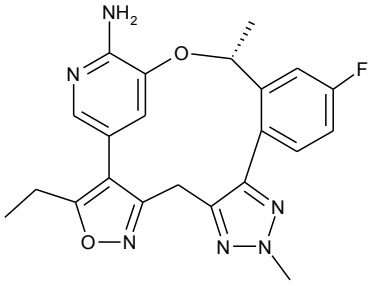
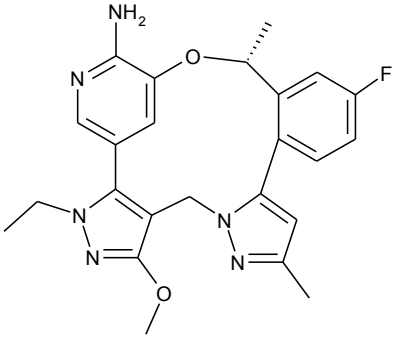
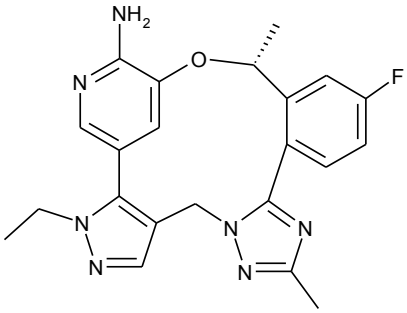
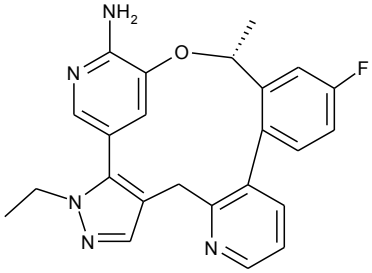
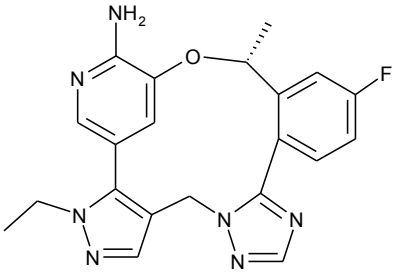
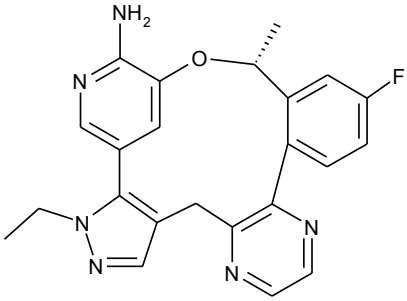
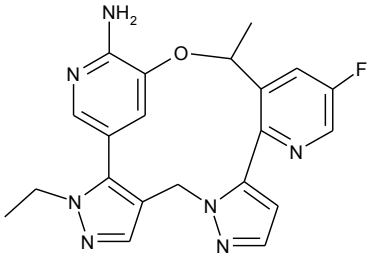
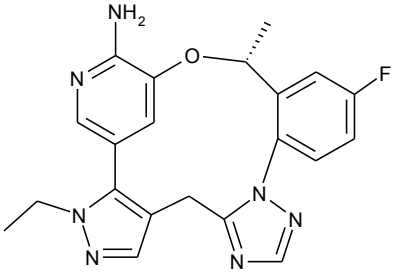
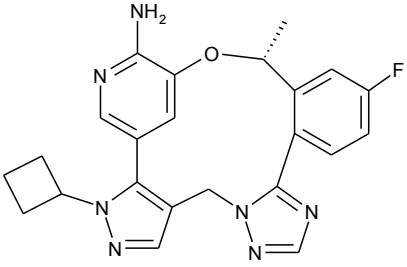
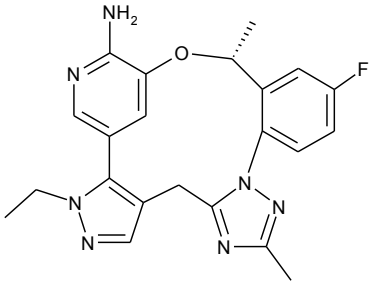
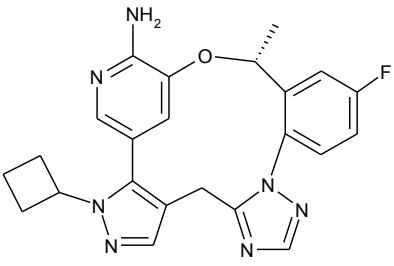
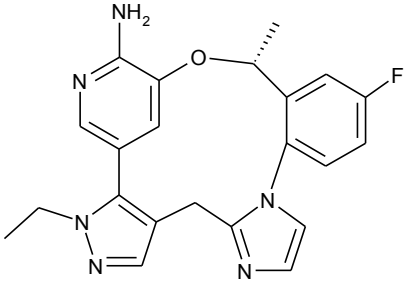
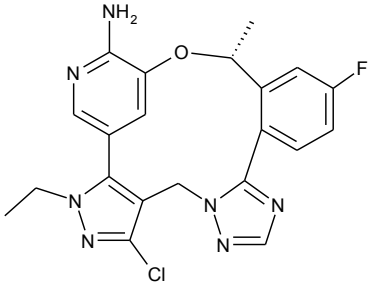
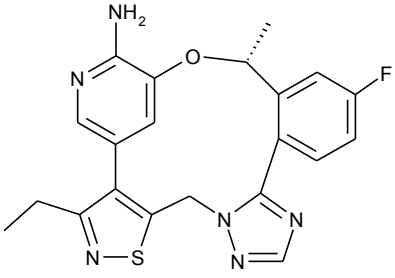
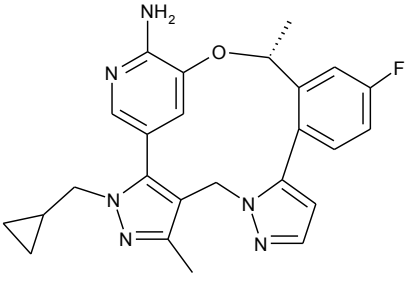
Таблиця 1

 1,	 2,	 3,
 4,	 5,	 6,
 7,	 8,	 9,
 10,	 11,	 12,
 13,	 14,	 15,

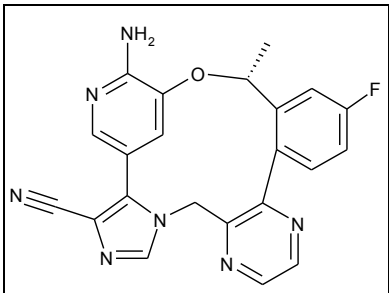
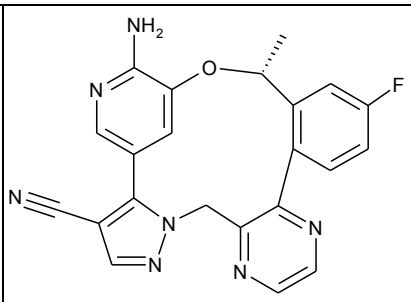
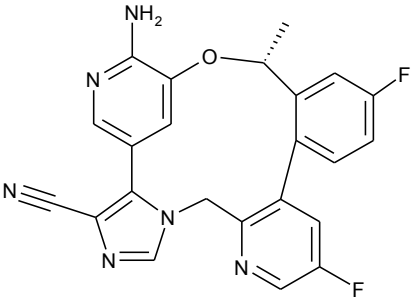
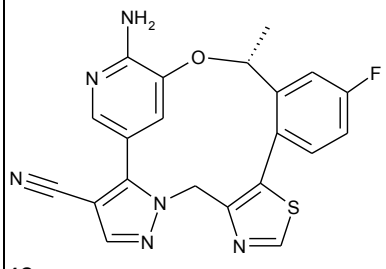
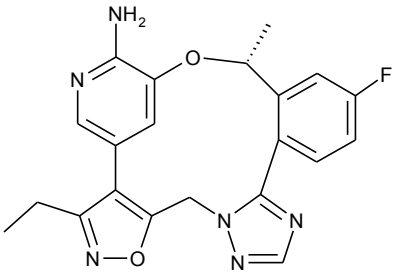
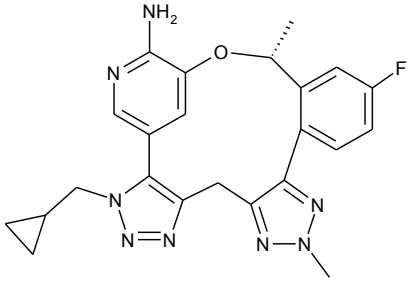
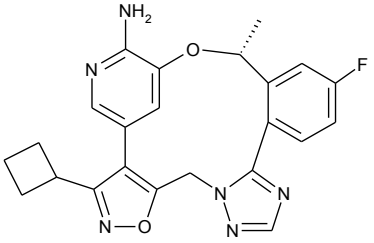
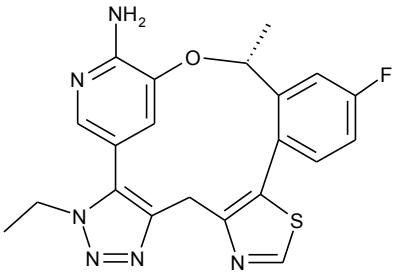
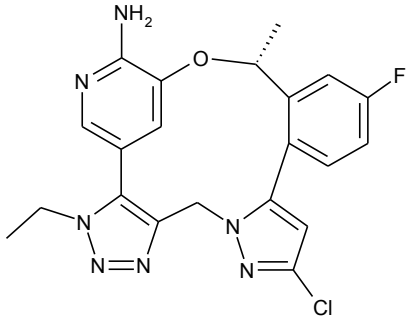
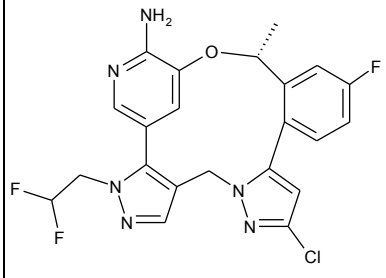
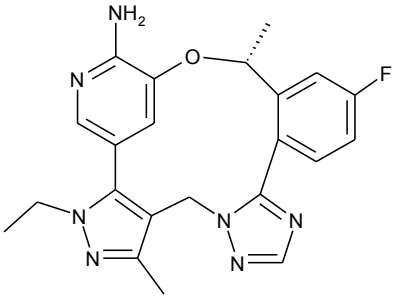
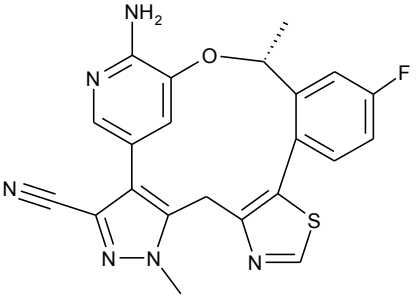
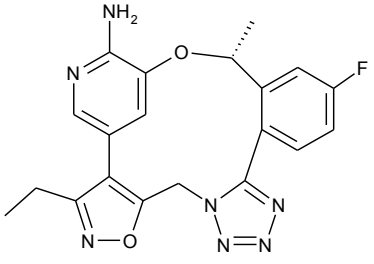
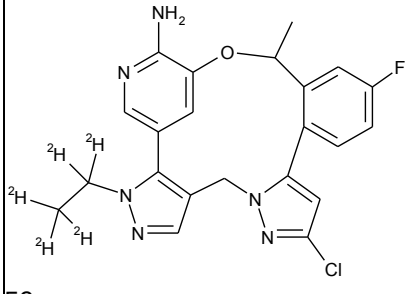
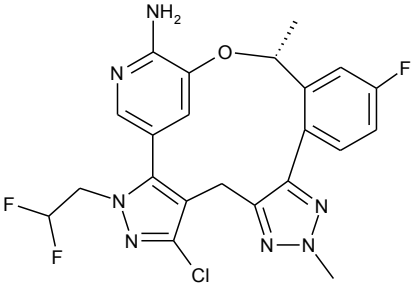
Таблиця 1

 16,	 17,	 18,
 19,	 20,	 21,
 22,	 23,	 24,
 25,	 26,	 27,
 28,	 29,	 30,

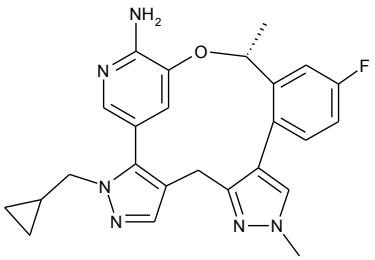
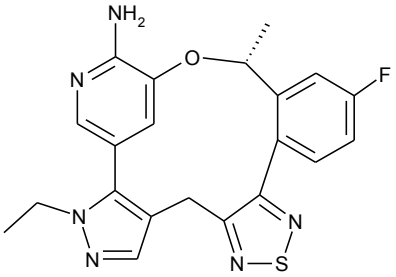
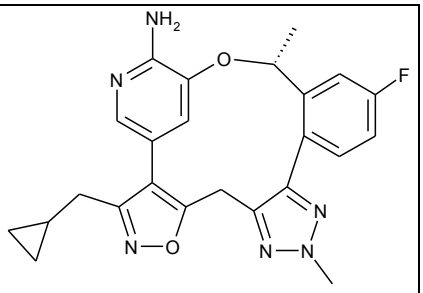
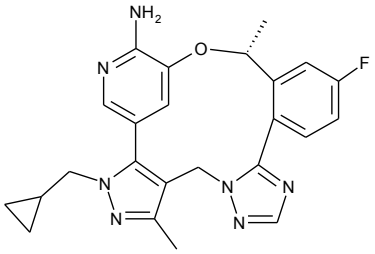
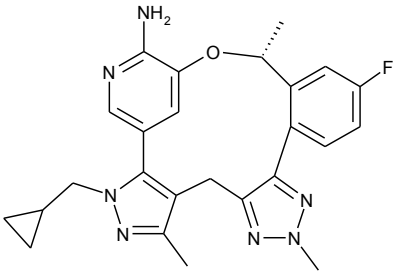
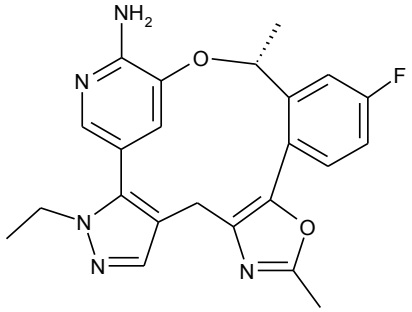
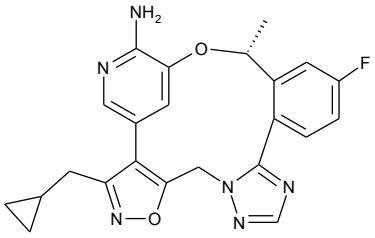
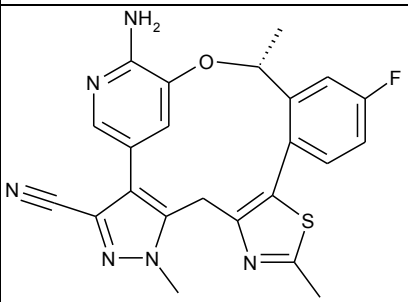
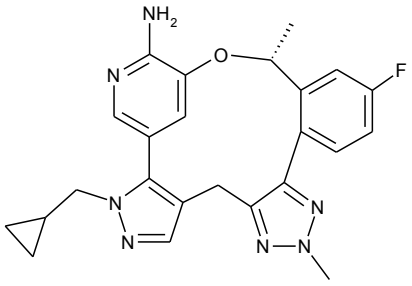
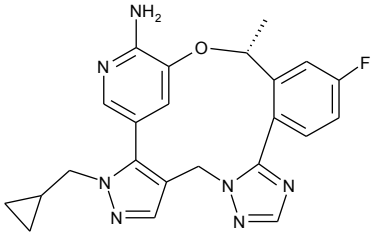
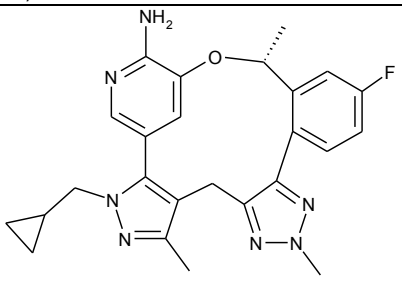
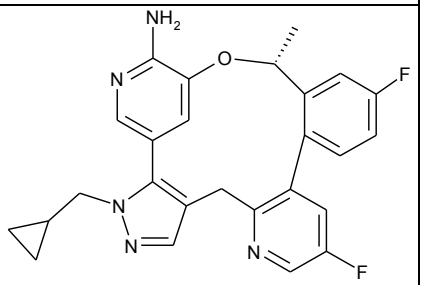
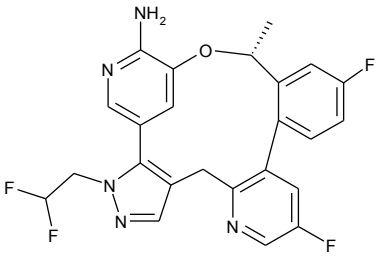
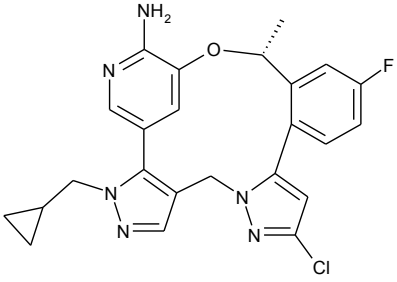
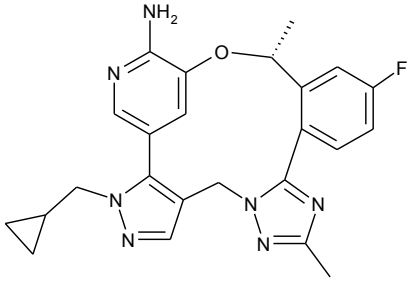
Таблиця 1

 31,	 32,	 33,
 34,	 35,	 36,
 37,	 38,	 39,
 40,	 41,	 42,
 43,	 44,	 45,

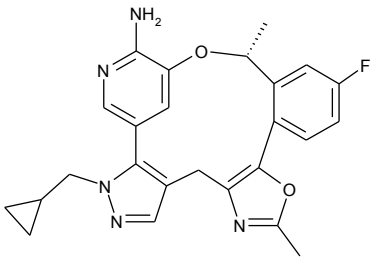
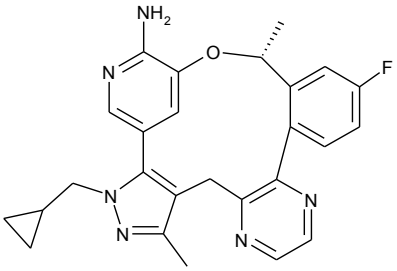
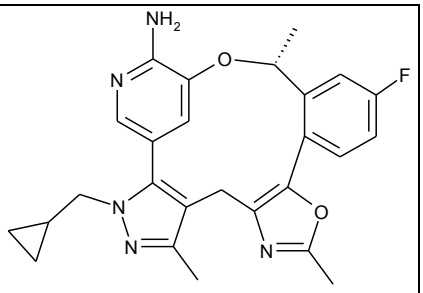
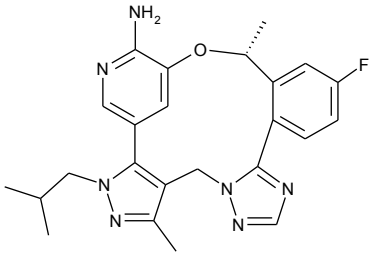
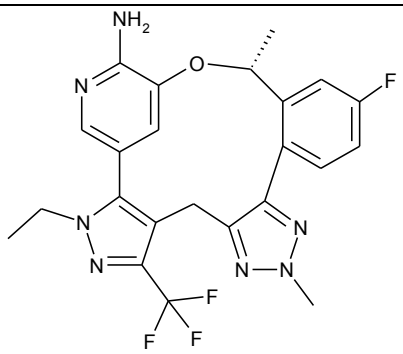
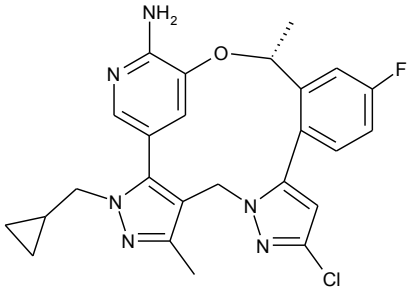
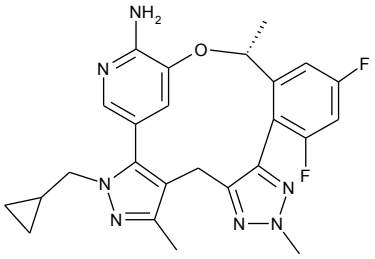
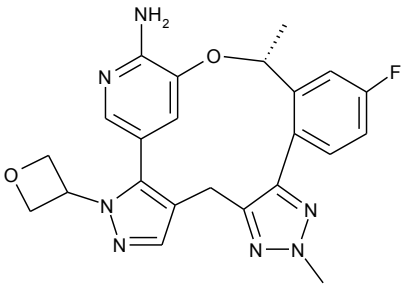
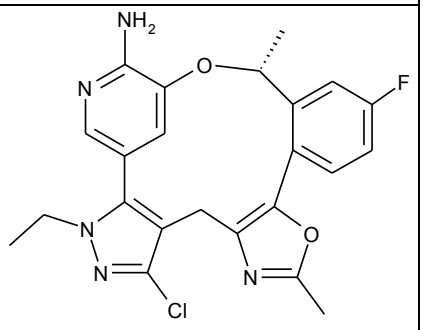
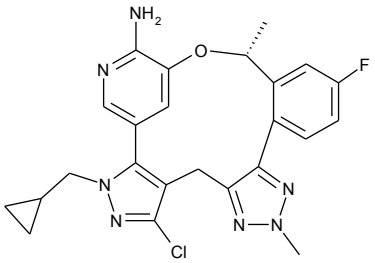
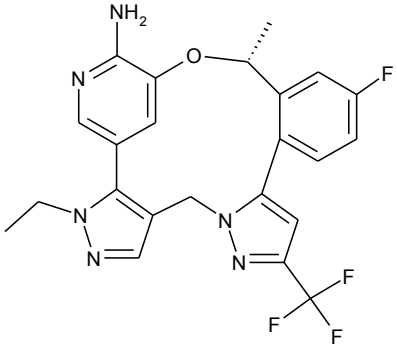
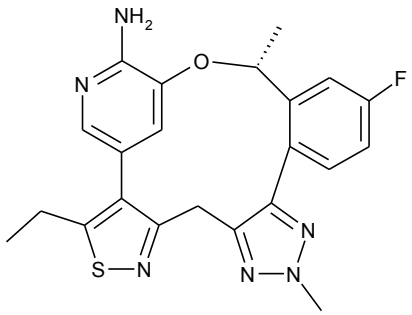
Таблиця 1

 46,	 47,	 48,
 49,	 50,	 51,
 52,	 53,	 54,
 55,	 56,	 57,
 58,	 59,	 60,

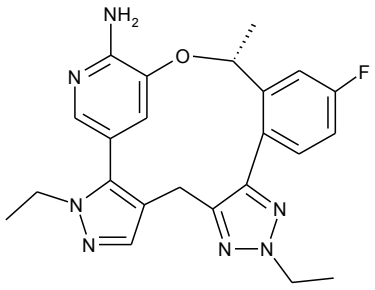
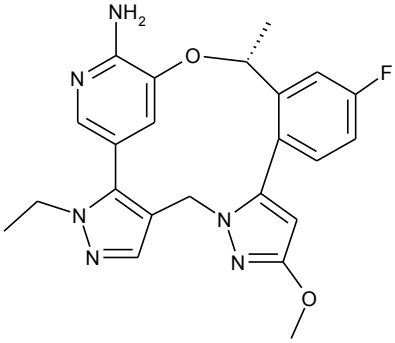
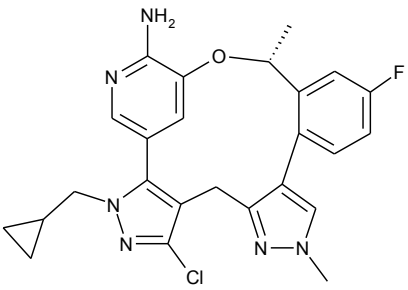
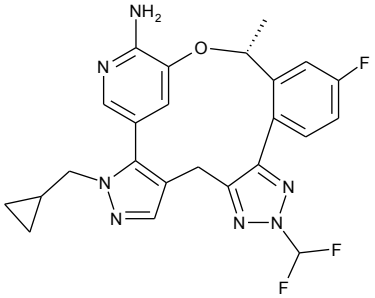
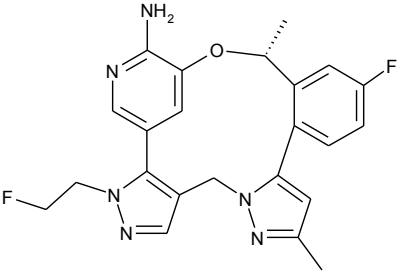
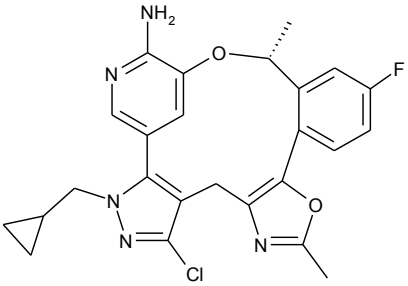
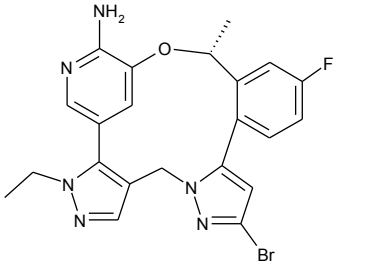
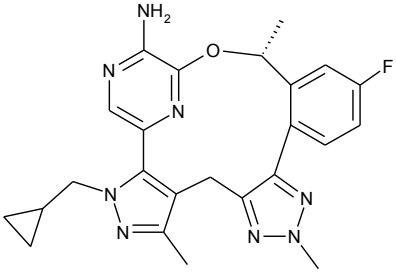
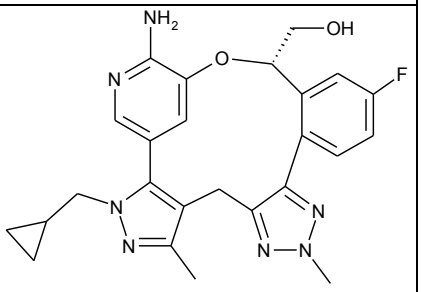
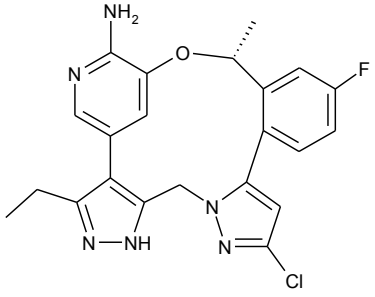
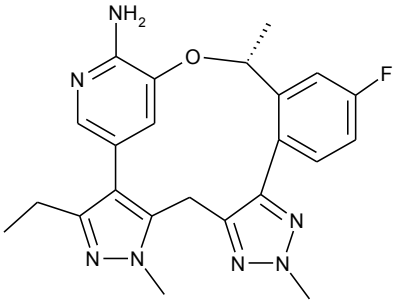
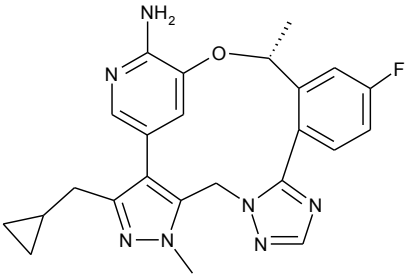
Таблиця 1

 61,	 62,	 63,
 64,	 65,	 66,
 67,	 68,	 69,
 70,	 71,	 72,
 73,	 74,	 75,

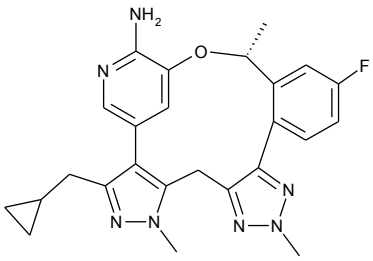
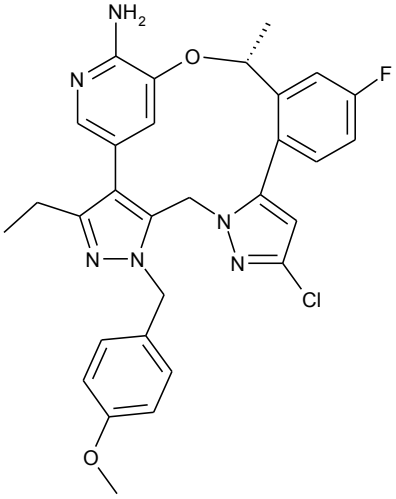
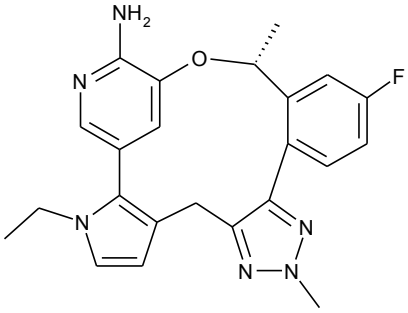
Таблиця 1

 76,	 77,	 78,
 79,	 80,	 81,
 82,	 83,	 84,
 85,	 86,	 87,

Таблиця 1

 88,	 89,	 90,
 91,	 92,	 93,
 94,	 95,	 96,
 97,	 98,	 99,

Таблиця 1

 100,	 101,	 102,

або їх фармацевтично прийнятної солі.

Для будь-якої сполуки з таблиці 1, яка має хіральний центр внаслідок наявності неводневого R1, R-енантіомер, S-енантіомер і рацемічна сполука такої сполуки в явному вигляді запропоновані в цьому документі, навіть якщо вони в явному вигляді не наведені в таблиці 1.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропонована фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (I). В одному варіанті здійснення в цьому документі запропонована фармацевтично прийнятна сіль будь-якої сполуки з таблиці 1.

У певних варіантах здійснення фармацевтично прийнятна сіль сполуки вибрана з групи, що складається з алкіламонієвих солей, діалкіламонієвих солей, триалкіламонієвих солей, тетраалкіламонієвих солей, солей L-аргініну, солей бенетаміну, солей бензатину, солей бетаїну, солей гідроксиду кальцію, солей холіну, солей деанолу, солей діетаноламіну, солей діетиламіну, солей 2-(діетиламіно)етанолу, солей етаноламіну, солей етилендіаміну, солей N-метилглюкаміну, солей гідрабаміну, солей 1H-імідазолу, солей літію, солей L-лізину, солей магнію, солей 4-(2-гідроксіетил)морфоліну, солей піперазину, солей калію, солей 1-(2-гідроксіетил)піролідину, солей натрію, солей триетаноламіну, солей трометаміну, солей Na, солей Ca, солей K, солей Mg та солей Zn.

У конкретних варіантах здійснення фармацевтично прийнятна сіль являє собою сольват, вибраний із групи, що складається з води, метанолу, етанолу та диметилформаміду.

У певних варіантах здійснення сполука являє собою фармацевтичну композицію, що містить фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

У конкретних варіантах здійснення композиція знаходиться у формі, вибраної з групи, що складається з таблетки, капсули, гранули, ліофілу для відновлення, порошку, розчину, сиропу, супозиторію, ін'єкції, трансдермальної системи доставки та розчину, що підходить для місцевого застосування.

Способи застосування

У цьому документі запропоновані способи лікування раку, що включають введення сполуки за винаходом, як-от сполука формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

Рак є захворюванням, що полягає в неконтрольованій клітинній проліферації, яка є результатом змін у певних генах. Деякі з цих змін виникають у генах, які кодують рецепторні тирозинкінази (RTK), сімейство мембранозв'язаних білків, які передають сигнали зсередини клітини, що зумовлюють виживання, ріст та проліферацію клітини. Аберантна активація RTK може призводити до надмірного клітинного росту і, отже, раку. У загальному випадку RTK містять N-кінцевий домен, який зв'язує позаклітинні ліганди, трансмембранний домен і C-кінцевий домен, який каталізує передачу внутрішньоклітинних сигналів.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (I) є інгібітором ROS1 людини. ROS1 являє собою RTK, що кодується геном ROS1. Ліганди та біологічні функції ROS1 людини невідомі, але було показано, що його гомологи в деяких інших видах зв'язують позаклітинні ліганди та стимулюють диференціювання клітин. Наприклад, ROS1 миші важливий для дозрівання чоловічих гамет та репродукції. У людини хромосомні перебудови ROS1 є добре обґрунтованою

причиною раку та представлені в 1–2 % випадках недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) та підгрупі багатьох інших видів раку. Ці перебудови призводять до злиття С-кінця ROS1 з N-кінцем різних білків-партнерів, найбільш поширеним з яких є CD74. Злиття ROS1 мають конститутивну кіназну активність, яка обумовлює зростання пухлини за допомогою шляхів сигналізації MAPK, PI3K і JAK/STAT. Низькомолекулярні інгібітори тирозинкіназ (TKI) використовували для націлювання на злиття ROS1 у раковій тканині, у тому числі кризотиніб та ентректиніб. Кризотиніб був першим схваленим FDA TKI для лікування ROS1-позитивного НДРЛ із загальною частотою відповіді 60–80 % та медіанною виживаністю без прогресування 9–19 місяців. Незважаючи на початкову відповідь, у більшості пацієнтів розвивається резистентність до кризотинібу та відбувається рецидив. Переважним механізмом резистентності є мутація G2032R у фронті розчинника, що різко знижує афінність кризотинібу. FDA не було схвалено жодного інгібітора з активністю щодо злиття ROS1-G2032R, що свідчить про наявність у даній галузі техніки такої потреби.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (I) є інгібітором кінази анапластичної лімфоми (ALK) людини. ALK, також відома як кластер диференціювання 246 (CD246), являє собою RTK, що кодується геном ALK. ALK та ROS1 еволюційно пов'язані; обидві належать до суперсімейства рецепторів інсуліну, а їх кіназні домени мають близько 80 % подібності послідовності. У людей було ідентифіковано кілька лігандів ALK, включаючи фактори зростання плейотрофін та мідкін. Хоча роль ALK у людей залишається з'ясованою неостаточно, багато даних з мишачих досліджень дозволяють припустити, що вона важлива для розвитку нервової системи. Як і у випадку ROS1, хромосомні перебудови ALK приводять до утворення конститутивно активних злитих білків, які сприяють онкогенній трансформації за допомогою MAPK, JAK/STAT або інших сигнальних шляхів. Перебудови ALK присутні у 3–5 % НДРЛ, приблизно половині випадків анапластичної великоклітинної лімфоми (АВКЛ) та підгрупі багатьох інших видів раку, при цьому переважаючими злиттями є EML4-ALK у випадку НДРЛ та NPM1-ALK у випадку АВКЛ. Також спостерігали онкогенні точкові мутації та ампліфікацію ALK, хоч і з набагато меншою частотою, ніж транслокації. Кризотиніб, церитиніб, алектиніб, бригатиніб і лорлатиніб є схваленими FDA TKI для лікування ALK-позитивного НДРЛ та інших видів раку як в якості першої лінії, так і після попередньої терапії. Кризотиніб, наприклад, демонструє загальну частоту відповіді 60-80 % і медіанне виживання без прогресування 8-11 місяців, що можна порівняти з його активністю у випадку ROS1-позитивного НДРЛ. Незважаючи на початкову відповідь, виникали численні мутації резистентності до вищезазначених схвалених FDA TKI. Деякі з цих мутацій, як-от мутація "воротаря" L1196M та фронту розчинника G1202R, резистентні до всіх схвалених препаратів. Нові варіанти лікування ALK-позитивного раку, що має мутації резистентності, необхідні в даній галузі техніки.

У додаткових варіантах здійснення сполука формули (I) є інгібітором тропоміозинових рецепторних кіназ (TRK) людини. Сімейство TRK включає рецепторні тирозинкінази TRKA, TRKB і TRKC, які кодуються генами NTRK1, NTRK2 і NTRK3 відповідно. Кожна TRK активується різними лігандами нейтротрофіну, що однак перекриваються, як-от NGF, BDNF і NT-3. Усі TRK модулюють подібні нижчележачі сигнальні шляхи, що узгоджується з різноманітністю послідовностей в ліганд-зв'язувальному домені, але розбіжністю в кіназному домені (90 % подібності). TRK відіграють важливі ролі в нервовій системі ссавців, що розвиваються, і дорослих ссавців за рахунок регуляції процесів, як-от пам'ять, рух, біль і пропріорецепція. Як і у випадку ROS1 і ALK, перебудови NTRK призводять до появи конститутивно активних злиттів TRK, які зумовлюють онкогенну трансформацію за допомогою MAPK, PI3K та інших шляхів. Злиття TRK виявляють у багатьох випадках раку і вони представлені більш ніж у 80 % випадках секреторної карциноми молочної залози, секреторних карцином аналогів молочної залози, інфантильної фібросаркоми та спадкової мезобластної нефроми. Таким чином, інгібування TRK може забезпечити перевагу для лікування видів раку, що експресують злиття TRK.

Згідно з відомим рівнем техніки, багато інгібіторів ROS1 та ALK також демонструють ефективне інгібування нативних неонкогенних TRK. Це є суттєвим недоліком, оскільки нативні TRK мають важливі функції в нервовій системі, а непередбачене інгібування нативних TRK пов'язане з небажаними реакціями, включаючи запаморочення, атаксію, порушення ходи, парестезію, набір маси та когнітивні зміни. У даній галузі техніки необхідні нові варіанти терапії, які не зачіпають TRK, але в той же час вибірково націлені на ROS1 та/або ALK, у їх немутантних та/або мутантних формах.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб зниження рівня ROS1 або ALK в клітині, що включає приведення клітини в контакт із сполукою, або фармацевтичною композицією, або фармацевтичною комбінацією, запропонованими в цьому документі. У варіанті здійснення такий контакт відбувається в клітині ссавця, як-от людина. У варіанті

здійснення такий контакт відбувається в клітині пацієнта-людини, що має рак, зазначений у цьому документі.

В одному варіанті здійснення запропонована в цьому документі сполука вибірково інгібує ROS1. В одному варіанті здійснення сполука селективно інгібує ROS1 порівняно з ALK. В якості необмежуючого прикладу, відношення селективності може бути більшим, ніж в близько 1,5 рази, більшим, ніж в близько 2 рази, більшим, ніж в близько 3 рази, більшим, ніж в близько 4 рази, більшим, ніж в близько 5 разів, більшим, ніж в близько 10 разів, більшим, ніж в близько 20 разів, більшим, ніж в близько 30 разів, більшим, ніж в близько 50 разів, або більшим, ніж в близько 100 разів, при цьому селективність може бути виміряна, поміж іншого, по відношенню значень IC50. В одному варіанті здійснення селективність ROS1 порівняно з ALK вимірюють по відношенню значення IC50 проти ALK і значення IC50 проти ROS1.

В одному варіанті здійснення сполука селективно інгібує ROS1 порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC). В якості необмежуючого прикладу, відношення селективності може бути більшим, ніж в близько 5 разів, більшим, ніж в близько 10 разів, більшим, ніж в близько 50 разів, більшим, ніж в близько 100 разів, більшим, ніж в близько 200 разів, більшим, ніж в близько 400 разів, більшим, ніж в близько 600 разів, більшим, ніж в близько 800 разів, більшим, ніж в близько 1000 разів, більшим, ніж в близько 1500 разів, більшим, ніж в близько 2000 разів, більшим, ніж в близько 5000 разів, більшим, ніж в близько 10000 разів або більшим, ніж в близько 20000 разів, при цьому селективність може бути виміряна, поміж іншого, по відношенню значень IC50. В одному варіанті здійснення селективність ROS1 порівняно з TRK вимірюють по відношенню значення IC50 проти TRK і значення IC50 проти ROS1.

В одному варіанті здійснення запропонована в цьому документі сполука вибірково інгібує ALK. В одному варіанті здійснення сполука селективно інгібує ALK порівняно з ROS1. В якості необмежуючого прикладу, відношення селективності може бути більшим, ніж в близько 1,5 рази, більшим, ніж в близько 2 рази, більшим, ніж в близько 3 рази, більшим, ніж в близько 4 рази, більшим, ніж в близько 5 разів, або більшим, ніж в близько 10 разів, при цьому селективність може бути виміряна, поміж іншого, по відношенню значень IC50. В одному варіанті здійснення селективність ALK порівняно з ROS1 вимірюють по відношенню значення IC50 проти ROS1 і значення IC50 проти ALK.

В одному варіанті здійснення сполука селективно інгібує ALK порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC). В якості необмежуючого прикладу, відношення селективності може бути більшим, ніж в близько 5 разів, більшим, ніж в близько 10 разів, більшим, ніж в близько 50 разів, більшим, ніж в близько 100 разів, більшим, ніж в близько 200 разів, більшим, ніж в близько 400 разів, більшим, ніж в близько 600 разів, більшим, ніж в близько 800 разів, більшим, ніж в близько 1000 разів, більшим, ніж в близько 1500 разів, більшим, ніж в близько 2000 разів, більшим, ніж в близько 5000 разів, або більшим, ніж в близько 10000 разів, при цьому селективність може бути виміряна, поміж іншого, по відношенню значень IC50. В одному варіанті здійснення селективність ALK порівняно з TRK вимірюють по відношенню значення IC50 проти TRK і значення IC50 проти ALK.

В одному варіанті здійснення сполука селективно інгібує ROS1 і ALK порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC). В якості необмежуючого прикладу, відношення селективності може бути більшим, ніж в близько 5 разів, більшим, ніж в близько 10 разів, більшим, ніж в близько 50 разів, більшим, ніж в близько 100 разів, більшим, ніж в близько 200 разів, більшим, ніж в близько 400 разів, більшим, ніж в близько 600 разів, більшим, ніж в близько 800 разів, більшим, ніж в близько 1000 разів, більшим, ніж в близько 1500 разів, більшим, ніж в близько 2000 разів, більшим, ніж в близько 5000 разів, більшим, ніж в близько 10000 разів або більшим, ніж в близько 20000 разів, при цьому селективність може бути виміряна, поміж іншого, по відношенню значень IC50. В одному варіанті здійснення селективність ROS1 і ALK порівняно з TRK вимірюють по відношенню значення IC50 проти TRK і значення IC50 проти ROS1 і ALK.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб селективного інгібування ROS1 порівняно з ALK, причому інгібування здійснюється в клітині. В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб селективного інгібування ROS1 порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC), причому інгібування здійснюється в клітині. В одному варіанті здійснення спосіб включає приведення ROS1 в контакт с ефективною кількістю запропонованої в цьому документі сполуки. У варіанті здійснення такий контакт здійснюється в клітині. У варіанті здійснення такий контакт відбувається в клітині ссавця, як-от людина. У варіанті здійснення такий контакт відбувається в клітині пацієнта-людини, що має рак, зазначений у цьому документі.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб селективного інгібування ROS1 порівняно з ALK, причому інгібування відбувається у суб'єкта, що має рак, а зазначений спосіб включає введення вказаному суб'єкту ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, запропонованих в цьому документі. У певних варіантах здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування суб'єкта, що має рак, пов'язаний з ROS1, причому зазначений спосіб включає селективне інгібування ROS1 порівняно з ALK шляхом введення зазначеному суб'єкту кількості сполуки або фармацевтичної композиції, запропонованих в цьому документі, при цьому вказана кількість є достатньою для селективного інгібування ROS1 порівняно з ALK.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб селективного інгібування ROS1 порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC), причому інгібування відбувається у суб'єкта, що має рак, а зазначений спосіб включає введення вказаному суб'єкту ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, запропонованих в цьому документі. У певних варіантах здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування суб'єкта, що має рак, пов'язаний з ROS1, причому зазначений спосіб включає селективне інгібування ROS1 порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC) шляхом введення зазначеному суб'єкту кількості сполуки або фармацевтичної композиції, запропонованих в цьому документі, при цьому вказана кількість є достатньою для селективного інгібування ROS1 порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC).

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб селективного інгібування ALK порівняно з ROS1, причому інгібування здійснюється в клітині. В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб селективного інгібування ALK порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC), причому інгібування здійснюється в клітині. В одному варіанті здійснення спосіб включає приведення ALK в контакт с ефективною кількістю запропонованої в цьому документі сполуки. У варіанті здійснення такий контакт здійснюється в клітині. У варіанті здійснення такий контакт відбувається в клітині ссавця, як-от людина. У варіанті здійснення такий контакт відбувається в клітині пацієнта-людини, що має рак, зазначений у цьому документі.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб селективного інгібування ALK порівняно з ROS1, причому інгібування відбувається у суб'єкта, що має рак, а зазначений спосіб включає введення вказаному суб'єкту ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, запропонованих в цьому документі. У певних варіантах здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування суб'єкта, що має рак, пов'язаний з ALK, причому зазначений спосіб включає селективне інгібування ALK порівняно з ROS1 шляхом введення зазначеному суб'єкту кількості сполуки або фармацевтичної композиції, запропонованих в цьому документі, при цьому вказана кількість є достатньою для селективного інгібування ALK порівняно з ROS1.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб селективного інгібування ALK порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC), причому інгібування відбувається у суб'єкта, що має рак, а зазначений спосіб включає введення вказаному суб'єкту ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції, запропонованих в цьому документі. У певних варіантах здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування суб'єкта, що має рак, пов'язаний з ALK, причому зазначений спосіб включає селективне інгібування ALK порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC) шляхом введення зазначеному суб'єкту кількості сполуки або фармацевтичної композиції, запропонованих в цьому документі, при цьому вказана кількість є достатньою для селективного інгібування ALK порівняно з TRK (наприклад, TRKA, TRKB і/або TRBC).

У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, інгібування ROS1 включає інгібування дикого типу ROS1 або її мутації; інгібування ALK включає інгібування дикого типу ALK або її мутації; а інгібування TRK включає інгібування дикого типу TRK або її мутації.

Види раку, що підлягають лікуванню способами за цим винаходом, включають, але не обмежуються цим, рак легені, наприклад, недрібноклітинний рак легені, запальну міофібробластичну пухлину, рак яєчника, наприклад, серозну карциному яєчника, меланому, наприклад, шпіцоїдну меланому, гліобластому, рак жовчної протоки, наприклад, холангіокарциному, рак шлунка, колоректальний рак, ангіосаркому, анапластичну великоклітинну лімфому, дифузну В-великоклітинну лімфому, В-великоклітинну лімфому, рак стравоходу, наприклад, плоскоклітинну карциному стравоходу, рак нирки, наприклад, ниркову медулярну карциному або нирково-клітинну карциному, рак молочної залози, наприклад, тричі негативний рак молочної залози, рак щитовидної залози, наприклад, папілярний рак щитовидної

залози, нейробластому, епітеліоїдну гемангіоендотеліому, рак товстої кишки та шпіцоїдну пухлину.

Види раку, що підлягають лікуванню способами за цим винаходом, включають види раку, в основі яких лежать один або більше онкогенних білків, вибраних з ROS1, ALK, TRKA, TRKB і TRKC. У певних варіантах здійснення види раку, що підлягають лікуванню способами за цим винаходом, включають види раку, які характеризуються лікарською резистентністю до варіантів лікування, спрямованих на один або більше онкогенних білків, вибраних з ROS1, ALK, TRKA, TRKB і TRKC.

В одному варіанті здійснення рак у запропонованому в цьому документі способі є позитивним щодо кінази анапластичної лімфоми (ALK+). У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, "ALK-позитивні" (ALK+) рак, захворювання або розлад характеризуються неприйнятно високою експресією гена ALK та/або наявністю мутації в гені ALK. В одному варіанті здійснення, така мутація змінює біологічну активність молекули нуклеїнової кислоти або поліпептиду ALK. У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, "мутація" або "мутант" ALK включає одну або більше делецій, замін, вставок, інверсій, дуплікацій, транслокацій або ампліфікацій в амінокислотній або нуклеотидній послідовності ALK або її фрагментах. У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, "перебудова" ALK відноситься до генетичних транслокацій, що зачіпають ген ALK, які можуть призводити до появи злитих генів ALK та/або злитих білків ALK. Злиття ALK також може включати одну або більше делецій, замін, вставок, інверсій, дуплікацій, транслокацій або ампліфікацій його або його фрагмента за умови, що мутант зберігає кіназну фосфорилюючу активність.

В одному варіанті здійснення мутація ALK включає одну або більше точкових мутацій ALK. У деяких варіантах здійснення види раку, що підлягають лікуванню способами за цим винаходом, містять одну або більше мутацій у кіназі ALK. В одному варіанті здійснення одна або більше точкових мутацій ALK вибрані з точкових мутацій в L1152, C1156, I1171, F1174, V1180, L1196, L1198, G1202, D1203, S1206, E1210, F1245, G1269 і R1275. В одному варіанті здійснення одна або більше точкових мутацій ALK вибрані з G1202R, G1202K, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, 1151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T і F1245V. В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою G1202R. В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою L1196M. В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою G1269A. В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою L1198F. В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою спільну мутацію G1202R і однієї або більше мутацій, вибраних з L1196M, G1269A і L1198F. В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою подвійну мутацію G1202R/L1196M. В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою подвійну мутацію G1202R/G1269A. В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою подвійну мутацію G1202R/L1198F.

В одному варіанті здійснення мутація ALK включає одну або більше перебудов ALK (в одному варіанті здійснення - одну перебудову). В одному варіанті здійснення мутація ALK включає одне або більше злиттів ALK (в одному варіанті здійснення - одне злиття). У деяких варіантах здійснення види раку, що підлягають лікуванню способами за цим винаходом, містять злиття ALK. В одному варіанті здійснення злиття ALK відбувається з одним із партнерів зі злиття, вибраним з EML4, TMP1, WDCP, GTF2IRD1, TPM3, TPM4, CLTC, LMNA, PRKAR1A, RANBP2, TFG, FN1, KLC1, VCL, STRN, HIP1, NPM1, DCTN1, SQSTM1, TPR, CRIM1, PTPN3, FBXO36, ATIC і KIF5B. В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою EML4-ALK, злиття між геном білка, подібного до білка голкошкірих, асоційованого з мікротрубочками 4 (EML4), і доменом тирозинкінази ALK. Існує багато варіантів EML4-ALK, які відрізняються сполуками у точці розриву, при цьому варіант 1 (v1) та варіант 3 (v3) є найбільш клінічно поширеними.

В одному варіанті здійснення мутація ALK включає одну перебудову ALK та одну або більше точкових мутацій ALK. В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою EML4-ALK дт (варіант 1). В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою EML4-ALK G1202R (варіант 1). В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою EML4-ALK L1196M/G1202R (варіант 1). В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою EML4-ALK G1202R/G1269A (варіант 1). В одному варіанті здійснення мутація ALK являє собою EML4-ALK G1202R/L1198F (варіант 1).

В одному варіанті здійснення ALK+ рак визначають за допомогою схваленого FDA тесту або інших тестів, відомих у даній галузі техніки. Тести, які можна використовувати, включають, наприклад, FoundationOne CDx™ (F1CDx) (in vitro діагностичний пристрій на основі секвенування для виявлення замін, змін по типу вставок і делецій (інделів) та змін кількості

копій (ЗКК) у 324 генах та відбору генних перебудов, а також геномних сигнатур, включаючи мікросателітну нестабільність (МСН) та мутаційне навантаження пухлини (МНП), з використанням ДНК, виділеної з фіксованих у формаліні та укладених у парафіні (ФФУП) зразків пухлинної тканини); аналіз VENTANA ALK (D5F3) CDx (якісне виявлення білка кінази анапластичної лімфоми (ALK) у фіксованій у формаліні та укладеній у парафіні (ФФУП) тканині недрібноклітинного раку легені (НДРЛ), забарвленій за допомогою інструменту для автоматичного забарвлювання BenchMark XT або BenchMark ULTRA); і тест Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (якісний тест для виявлення перебудов, що зачіпають ген ALK, за допомогою флуоресцентної гібридизації in situ (FISH) у фіксованих у формаліні та укладених у парафіні (ФФУП) зразках тканини недрібноклітинного раку легені (НДРЛ). В одному варіанті здійснення тест являє собою тест на основі флуоресцентної гібридизації in situ (FISH), наприклад, тест Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit. Додаткову інформацію щодо схвалених FDA тестів можна знайти, наприклад, на https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm303030.htm; а додаткову інформацію щодо Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit можна знайти, наприклад, на https://www.molecular.abbott/us/en/products/oncology/vysis-alk-break-apart-fish-probe-kit; які повністю включені до цього документа за допомогою посилання.

Також запропоновані способи лікування суб'єкта, що має рак (наприклад, ALK-позитивний рак), які включають: визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, що має рак, якому раніше вводили перший інгібітор ALK, одну або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK; і введення суб'єкту сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату у вигляді монотерапії або у комбінації з іншим протиракovим агентом, якщо суб'єкт має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK. У деяких варіантах здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором ALK. У деяких варіантах здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK включають одну або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK можуть включати заміну в одній або більше амінокислотних позиціях 1202, 1196, 1269, 1156, 1171, 1174, 1180, 1206, 1210, 1151, 1174, 1203, 1206, 1152, 1196, 1198, 1275, 1152, 1156 и 1245, наприклад, G1202R, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, 1151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T і F1245V. В деяких варіантах здійснення інший протиракovий агент являє собою протиракovий агент, відомий у даній галузі техніки. Наприклад, інший протиракovий агент може являти собою інший інгібітор ALK (наприклад, другий інгібітор ALK).

В одному варіанті здійснення рак в запропонованому в цьому документі способі є ROS1-позитивним (ROS1+). У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, "ROS1-позитивні" (ROS1+) рак, захворювання або розлад характеризуються неприйнятно високою експресією гена ROS1 та/або наявністю мутації в гені ROS1. В одному варіанті здійснення, така мутація змінює біологічну активність молекули нуклеїнової кислоти або поліпептиду ROS1. У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, "мутація" або "мутант" ROS1 включає одну або більше делецій, замін, вставок, інверсій, дуплікацій, транслокацій або ампліфікацій в амінокислотній або нуклеотидній послідовності ROS1 або її фрагментах. У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, "перебудова" ROS1 відноситься до генетичних транслокацій, що зачіпають ген ROS1, які можуть призводити до появи злитих генів ROS1 та/або злитих білків ROS1. Злиття ROS1 також може включати одну або більше делецій, замін, вставок, інверсій, дуплікацій, транслокацій або ампліфікацій його або його фрагмента за умови, що мутант зберігає кіназну фосфорилюючу активність.

В одному варіанті здійснення мутація ROS1 включає одну або більше точкових мутацій ROS1. У деяких варіантах здійснення види раку, що підлягають лікуванню способами за цим винаходом, містять одну або більше мутацій у кіназі ROS1. В одному варіанті здійснення одна або більше точкових мутацій ROS1 вибрані з точкових мутацій в E1935, L1947, L1951, G1971, E1974, L1982, S1986, F2004, E2020, L2026, G2032, D2033, C2060, F2075, L2086, V2089, V2098, G2101, D2113 і L2155. В одному варіанті здійснення одна або більше точкових мутацій ROS1 вибрані з G2032R, G2032K, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S і L2086F. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою G2032R. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою S1986F. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою S1986Y. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою L2026M. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою D2033N. В

одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою L2086F. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою F2004C. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою F2004V. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою G2101A. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою L1982F. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою спільну мутацію G2032R і однієї або більше з S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M або D2033N.

В одному варіанті здійснення мутація ROS1 включає одну або більше перебудов ROS1 (в одному варіанті здійснення - одну перебудову). В одному варіанті здійснення мутація ROS1 включає одне або більше злиттів ROS1 (в одному варіанті здійснення - одне злиття). У деяких варіантах здійснення види раку, що підлягають лікуванню способами за цим винаходом, містять злиття ROS1. В одному варіанті здійснення злиття ROS1 являє собою злиття з одним з партнерів зі злиття, вибраним з SLC34A2, CD74, TPM3, SDC4, EZR, LRIG3, KDELR2, CEP72, CLTL, CTNND2, GOPC (наприклад, GOPC-S, GOPC-L), GPRC6A, LIMA1, LRIG3, MSN, MYO5C, OPRM1, SLC6A17 SLMAP, SRSF6, TFG, TMEM106B, TPD52L1, ZCCHC8, CCDC6,CAPRIN1, CEP85L, CHCHD3, CLIP1, EEF1G, KIF21A, KLC1, SART3, ST13, TRIM24, ERC1, FIP1L1, HLAA, KIAA1598, MYO5A, PPFIBP1, PWWP2A, FN1, YWHAE, CCDC30, NCOR2, NFKB2, APOB, PLG, RBP4 і GOLGB1. В одному варіанті здійснення злиття ROS1 являє собою злиття CD74-ROS1. В одному варіанті здійснення злиття ROS1 являє собою злиття SDC4-ROS1. В одному варіанті здійснення злиття ROS1 являє собою злиття EZR-ROS1. В одному варіанті здійснення злиття ROS1 являє собою злиття SLC34A2-ROS1. В одному варіанті здійснення злиття ROS1 являє собою злиття GOPC-ROS1 (наприклад, GOPC-ROS1-S, GOPC-ROS1-L). В одному варіанті здійснення злиття ROS1 являє собою злиття CEP85L-ROS1.

В одному варіанті здійснення мутація ROS1 включає одну перебудову ROS1 та одну або більше точкових мутацій ROS1. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 включає одну або більше перебудов ROS1 з CD74-ROS1, EZR-ROS1, SLC34A2-ROS1, GOPC-ROS1 (наприклад, GOPC-ROS1-S, GOPC-ROS1-L) і CEP85L-ROS1, і одну або більше точкових мутацій ROS1, вибраних з F2004C, F2004V та G2032R. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 включає одну або більше перебудов ROS1 з CD74-ROS1, EZR-ROS1 і SLC34A2-ROS1, і точкову мутацію ROS1 G2101A.

В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CD74-ROS1 F2004C. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CD74-ROS1 F2004V. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CD74-ROS1 G2101A. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CD74-ROS1 G2032R. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CD74-ROS1 S1986F. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CD74-ROS1 L2026M. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CD74-ROS1 D2033N. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою EZR-ROS1 F2004C. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою EZR-ROS1 F2004V. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою EZR-ROS1 G2101A. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою EZR-ROS1 G2032R. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою SLC34A2-ROS1 F2004C. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою SLC34A2-ROS1 F2004V. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою SLC34A2-ROS1 G2101A. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою SLC34A2-ROS1 G2032R. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою GOPC-ROS1 F2004C (наприклад, GOPC-ROS1-S F2004C, GOPC-ROS1-L F2004C). В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою GOPC-ROS1 F2004V (наприклад, GOPC-ROS1-S F2004V, GOPC-ROS1-L F2004V). В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою GOPC-ROS1 G2032R (наприклад, GOPC-ROS1-S G2032R, GOPC-ROS1-L G2032R). В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CEP85L-ROS1 F2004C. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CEP85L-ROS1 F2004V. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CEP85L-ROS1 G2032R. В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою GOPC-ROS1 L1982F (наприклад, GOPC-ROS1-S L1982F, GOPC-ROS1-L L1982F). В одному варіанті здійснення мутація ROS1 являє собою CD74-ROS1 L1982F.

В одному варіанті здійснення ROS1+ рак визначають за допомогою схваленого FDA тесту або інших тестів, відомих у даній галузі техніки. Такі тести можуть включати, наприклад, тест OncomineTM Dx Target від Thermo Fisher Scientific. (якісний in vitro діагностичний тест, в якому використовується високопродуктивна технологія паралельного секвенування для виявлення варіацій послідовності в 23 генах у ДНК та РНК, виділеної з фіксованих у формаліні та укладених у парафіні (ФФУП) пухлинних зразків від пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) із використанням системи Ion PGM Dx); Vysis ROS1 Break Apart FISH Probe Kit (якісний тест для виявлення перебудов, включаючи перебудови гена ROS1 в 6q22, за допомогою

флуоресцентної гібридизації in situ (FISH) у фіксованих у формаліні та укладених у парафіні (ФФУП) зразках тканини недрібноклітинного раку легені (НДРЛ)) або полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскрипцією в реальному часі (ЗТ-ПЛР) або секвенування наступного покоління NGS за допомогою локального діагностичного тесту.

Також запропоновані способи лікування суб'єкта, що має рак (наприклад, ROS1-позитивний рак), які включають: визначення, чи має ракова клітина у зразку, отриманому від суб'єкта, що має рак, якому раніше вводили перший інгібітор ROS1, одну або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1; і введення суб'єкту сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату у вигляді монотерапії або у комбінації з іншим протираковим агентом, якщо суб'єкт має ракову клітину, яка має одну або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1. У деяких варіантах здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1 надають раковій клітині або пухлині підвищену резистентність до лікування першим інгібітором ROS1. У деяких варіантах здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1 включають одну або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1. Наприклад, одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1 можуть включати заміну в одній або більше амінокислотних позиціях 2032, 2033, 1986, 2026, 1951, 1935, 1947, 1971, 1974, 1982, 2004, 2020, 2060, 2075, 2089, 2098, 2101, 2113, 2155, 2032 и 2086, наприклад, G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K і L2086F. В деяких варіантах здійснення інший протираковий агент являє собою протираковий агент, відомий у даній галузі техніки. Наприклад, інший протираковий агент може являти собою інший інгібітор ROS1 (наприклад, другий інгібітор ROS1).

В одному варіанті здійснення запропонована в цьому документі сполука являє собою сполуку, здатну проникати в ЦНС. В одному варіанті здійснення після введення ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки (наприклад, перорально або внутрішньовенно) сполука здатна проникати в ЦНС (наприклад, через гематоенцефалічний бар'єр) і досягати концентрації в ЦНС (наприклад, головному мозку), якої все ще достатньо, щоб інгібувати (наприклад, селективно інгібувати) ROS1 або ALK, або обидві.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування метастазів раку в ЦНС, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі. В одному варіанті здійснення метастази в ЦНС являють собою метастази в головний мозок. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ рак.

У деяких варіантах здійснення сполука є інгібітором тропоміозинової рецепторної кінази людини A, B або C. У певних варіантах здійснення IC50 сполуки відносно інгібування мутантної або немутантної форми ROS1 або ALK становить не більше однієї п'ятої від IC50 сполуки відносно інгібування тропоміозинової рецепторної кінази A, B або C дикого типу. Інгібування TRK, зокрема у центральній нервовій системі (ЦНС), було пов'язане з небажаними реакціями, включаючи запаморочення/атаксію/порушення ходи, парестезію, набір маси та когнітивні зміни.

У деяких варіантах здійснення запропоновано спосіб мінімізації небажаних явищ у суб'єкта, який потребує лікування раку (наприклад, ROS1-позитивного раку або ALK-позитивного раку), що включає введення суб'єкту ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі, і при цьому спосіб мінімізує небажані явища, пов'язані з інгібіторами TRK. У деяких варіантах здійснення рак являє собою ROS1-асоційований рак або ALK-асоційований (або ALK+) рак. В деяких варіантах здійснення небажані явища являють собою пов'язані з TRK небажані явища в ЦНС.

У контексті цього документа "мінімізація" небажаних явищ відноситься до зниження частоти небажаних явищ у популяції суб'єктів або пацієнтів у порівнянні з парадигматичною частотою небажаних явищ у популяції суб'єктів або пацієнтів, яких лікують інгібіторами TRK (наприклад, ентректинібом, репотректинібом або лорлатинібом). У деяких варіантах здійснення частота небажаних явищ відноситься до частоти або процентної частки конкретних небажаних явищ у популяції суб'єктів чи пацієнтів. У деяких варіантах здійснення частота небажаних явищ відноситься до загальної кількості небажаних явищ, що має окремий суб'єкт. У деяких варіантах здійснення, мінімізація небажаних явищ відноситься до мінімізації пов'язаних з TRK небажаних явищ в ЦНС. У деяких варіантах здійснення мінімізація пов'язаних з TRK небажаних явищ у ЦНС означає, що менш ніж 40 % популяції пацієнтів мають пов'язані з TRK небажані явища в ЦНС. У деяких варіантах здійснення мінімізація пов'язаних з TRK небажаних явищ у ЦНС

означає, що менш ніж 35 %, менш ніж 30 %, менш ніж 25 %, менш ніж 20 %, менше ніж 15 %, менш ніж 10 % або менш ніж 5 % популяції пацієнтів мають пов'язані з TRK небажані явища у ЦНС. У деяких варіантах здійснення мінімізація пов'язаних з TRK небажаних явищ у ЦНС означає, що менш ніж 12 % популяції пацієнтів мають більше одного пов'язаного з TRK небажаного явища в ЦНС. У деяких варіантах здійснення мінімізація пов'язаних з TRK небажаних явищ у ЦНС означає, що менш ніж 11 %, менш ніж 10 %, менше ніж 9 %, менше ніж 8 %, менше ніж 7 %, менше ніж 6 %, менше ніж 5 %, менш ніж 4 % або менш ніж 3 % популяції пацієнтів мають більше одного пов'язаного з TRK небажаного явища в ЦНС.

У деяких варіантах здійснення пов'язані з TRK небажані явища в ЦНС відносяться до одного або більше наступного: запаморочення, атаксія, порушення ходи, парестезія, набір маси, гіперфагія, парестезія, рухові аномалії, когнітивні зміни, мовні ефекти (наприклад, розлад артикуляції, уповільнена мова або порушення мови), розлад настрою (наприклад, дратівливість, тривожність, депресія, афективна лабільність, зміна особистості, перепади настрою, афективний розлад, агресія, хвилювання, зміна настрою, депресивний настрій, ейфоричний настрій або манія) та когнітивний розлад (наприклад, порушення пам'яті, когнітивний розлад, амнезія, сплутаність свідомості, порушення уваги, марення, зниження розумової діяльності, недолік уваги/гіперактивність, недоумство або розлад читання).

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб запобігання або обмеження пов'язаного з TRK побічного ефекту або небажаного явища в ЦНС в ході лікування раку, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі. В одному варіанті здійснення спосіб запобігає появі пов'язаного з TRK небажаного явища в ЦНС. В одному варіанті здійснення спосіб обмежує частоту появи пов'язаного з TRK небажаного явища в ЦНС. В одному варіанті здійснення спосіб обмежує тяжкість пов'язаного з TRK побічного ефекту. В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування метастазів раку в ЦНС зі зниженням пов'язаного з TRK побічного ефекту, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі. В одному варіанті здійснення зниження/обмеження/запобігання побічному ефекту або небажаному явищу в ЦНС визначають у статистичній вибірці порівняно зі стандартним лікуванням, наприклад, схваленим інгібітором ROS1 та/або ALK (наприклад, кризотинібом, ентректинібом, лорлатинібом і репотректинібом) у випадку ROS1+ і/або ALK+ раку. В одному варіанті здійснення пов'язаний з TRK побічний ефект являє собою пов'язаний з TRKB побічний ефект в ЦНС. В одному варіанті здійснення пов'язані з TRK побічний ефект або небажане явище в ЦНС являють собою запаморочення, атаксію, порушення ходи, парестезію, набір маси, когнітивне порушення, розлад настрою або порушення сну.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропонований спосіб лікування раку, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1-асоційований рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK-асоційований рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ рак. В одному варіанті здійснення рак визначений як ROS1+. В одному варіанті здійснення рак визначений як ALK+.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропонований спосіб лікування ROS1+ раку, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропонований спосіб лікування ALK+ раку, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування раку у суб'єкта, що включає: (i) визначення раку у суб'єкта як ROS1+ та (ii) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування раку у суб'єкта, що включає: (i) визначення раку у суб'єкта як ALK+ та (ii) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення рак (або ROS1+ рак або ALK+ рак) є солідною пухлиною. В одному варіанті здійснення рак (або ROS1+ рак або ALK+ рак) являє собою рак легені, наприклад, недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), гліобластому, запальну міофібробластичну пухлину (ЗМП), рак жовчної протоки, наприклад, холангіокарциному, рак яєчника, наприклад, серозну карциному яєчника, рак шлунка, колоректальний рак, ангіосаркому, меланому, наприклад, шпіцоїдну меланому, епітеліоїдну гемангіоендотеліому, рак стравоходу, наприклад, плоскоклітинну карциному стравоходу (ПККС), рак нирки, наприклад, ниркову медулярну карциному або нирково-клітинну карциному, рак молочної залози, наприклад, тричі негативний рак молочної залози, рак товстої кишки, рак щитовидної залози, наприклад, папілярний рак щитовидної залози, шпіцоїдну пухлину або нейробластому.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ROS1+ недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ALK+ недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ROS1+ недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ALK+ недрібноклітинний рак легені.

В одному варіанті здійснення рак являє собою гліобластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ гліобластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ гліобластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну гліобластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ гліобластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ гліобластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану гліобластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ гліобластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ гліобластому.

В одному варіанті здійснення рак являє собою ЗМП. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ ЗМП. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ ЗМП. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ЗМП. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ ЗМП. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ ЗМП. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ЗМП. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ ЗМП. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ ЗМП.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак жовчної протоки. В одному варіанті здійснення рак являє собою холангіокарциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ холангіокарциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ холангіокарциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну холангіокарциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ холангіокарциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ холангіокарциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану холангіокарциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ холангіокарциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ холангіокарциному.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак яєчника. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ рак яєчника. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ рак яєчника. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний рак яєчника. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ROS1+ рак яєчника. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ALK+ рак яєчника. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований рак яєчника. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ROS1+ рак

яєчника. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ALK+ рак яєчника. В одному варіанті здійснення рак яєчника являє собою серозну карциному яєчника. В одному варіанті здійснення рак яєчника являє собою низькодиференційовану серозну карциному яєчника.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак шлунка. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ рак шлунка. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ рак шлунка. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний рак шлунка. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ROS1+ рак шлунка. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ALK+ рак шлунка. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований рак шлунка. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ROS1+ рак шлунка. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ALK+ рак шлунка.

В одному варіанті здійснення рак являє собою колоректальний рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ колоректальний рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ колоректальний рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний колоректальний рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ROS1+ колоректальний рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ALK+ колоректальний рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований колоректальний рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ROS1+ колоректальний рак. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ALK+ колоректальний рак.

В одному варіанті здійснення рак являє собою ангіосаркому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ ангіосаркому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ ангіосаркому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ангіосаркому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ ангіосаркому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ ангіосаркому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ангіосаркому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ ангіосаркому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ ангіосаркому.

В одному варіанті здійснення рак являє собою меланому. В одному варіанті здійснення рак являє собою шпіцоїдну пухлину. В одному варіанті здійснення рак являє собою шпіцоїдну меланому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ шпіцоїдну меланому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ шпіцоїдну меланому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну шпіцоїдну меланому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ шпіцоїдну меланому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ шпіцоїдну меланому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану шпіцоїдну меланому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ шпіцоїдну меланому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ шпіцоїдну меланому.

В одному варіанті здійснення рак являє собою епітеліоїдну гемангіоендотеліому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ епітеліоїдну гемангіоендотеліому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ епітеліоїдну гемангіоендотеліому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну епітеліоїдну гемангіоендотеліому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ епітеліоїдну гемангіоендотеліому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ епітеліоїдну гемангіоендотеліому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану епітеліоїдну гемангіоендотеліому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ епітеліоїдну гемангіоендотеліому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ епітеліоїдну гемангіоендотеліому.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак стравоходу. В одному варіанті здійснення рак являє собою ПККС. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ ПККС. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ ПККС. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ПККС. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ ПККС. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ ПККС. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ПККС. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ ПККС. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ ПККС.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак нирки. В одному варіанті здійснення рак яєчника являє собою ниркову медулярну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ ниркову медулярну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ ниркову медулярну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ниркову медулярну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ ниркову медулярну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ ниркову медулярну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ниркову медулярну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ ниркову медулярну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ ниркову медулярну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою нирково-клітинну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ нирково-клітинну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ нирково-клітинну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну нирково-клітинну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ нирково-клітинну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ нирково-клітинну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану нирково-клітинну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ нирково-клітинну карциному. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ нирково-клітинну карциному.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак молочної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ рак молочної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ рак молочної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний рак молочної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ROS1+ рак молочної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ALK+ рак молочної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований рак молочної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ROS1+ рак молочної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ALK+ рак молочної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою тричі негативний рак молочної залози.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак товстої кишки. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ рак товстої кишки. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ рак товстої кишки. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний рак товстої кишки. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ROS1+ рак товстої кишки. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ALK+ рак товстої кишки. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований рак товстої кишки. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ROS1+ рак товстої кишки. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ALK+ рак товстої кишки.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак щитовидної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою папілярний рак щитовидної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ папілярний рак щитовидної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ папілярний рак щитовидної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний папілярний рак щитовидної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ROS1+ папілярний рак щитовидної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивний або рефрактерний ALK+ папілярний рак щитовидної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований папілярний рак щитовидної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ROS1+ папілярний рак щитовидної залози. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностований ALK+ папілярний рак щитовидної залози.

В одному варіанті здійснення рак являє собою нейробластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ нейробластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ нейробластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну нейробластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ нейробластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ нейробластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану нейробластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше

діагностовану ROS1+ нейробластому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ нейробластому.

В одному варіанті здійснення рак (або ROS1+ рак або ALK+ рак) являє собою гемобластоз. В одному варіанті здійснення рак (або ROS1+ рак або ALK+ рак) являє собою лімфому. В одному варіанті здійснення лімфома являє собою неходжкінську лімфому. В одному варіанті здійснення лімфома являє собою анапластичну великоклітинну лімфому (АВКЛ), дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ) або В-великоклітинну лімфому. Крім гемобластозу, у цьому документі також запропоновано способи лікування інших захворювань крові або злоякісних захворювань системи крові, які є ROS1+ або ALK+.

В одному варіанті здійснення рак являє собою АВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ АВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ АВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну АВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ АВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ АВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану АВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ АВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ АВКЛ.

В одному варіанті здійснення рак являє собою ДВВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ ДВВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ ДВВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ДВВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ ДВВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ ДВВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ДВВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ ДВВКЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ ДВВКЛ.

В одному варіанті здійснення рак являє собою В-великоклітинну лімфому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ROS1+ В-великоклітинну лімфому. В одному варіанті здійснення рак являє собою ALK+ В-великоклітинну лімфому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну В-великоклітинну лімфому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ROS1+ В-великоклітинну лімфому. В одному варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну ALK+ В-великоклітинну лімфому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану В-великоклітинну лімфому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ROS1+ В-великоклітинну лімфому. В одному варіанті здійснення рак являє собою вперше діагностовану ALK+ В-великоклітинну лімфому.

В одному варіанті здійснення рак (або ROS1+ рак або ALK+ рак) є вперше діагностованим. В одному варіанті здійснення рак (або ROS1+ рак або ALK+ рак) раніше не лікувався.

В одному варіанті здійснення рак (або ROS1+ рак або ALK+ рак) є рецидивним або рефрактерним. В одному варіанті здійснення рак є рецидивним. В одному варіанті здійснення рак (або ROS1+ рак або ALK+ рак) є рефрактерним.

В одному варіанті здійснення суб'єкт раніше не проходив лікування. В одному варіанті здійснення суб'єкт раніше не проходив терапію інгібітором тирозинкінази (TKI). В одному варіанті здійснення суб'єкт раніше отримував одну або більше ліній терапії. В одному варіанті здійснення суб'єкт раніше отримував дві або більше ліній терапії. В одному варіанті здійснення у суб'єкта розвинулася резистентність до однієї або більше попередніх ліній терапії. В одному варіанті здійснення попередня терапія включає інгібітор тирозинкінази (TKI). В одному варіанті здійснення попередня терапія включає одне або більше з кризотинібу, церитінібу, алектинібу, бригатинібу, лорлатинібу, ентректинібу, репотректинібу, кабозантинібу, форетинібу, талетректинібу, мерестинібу, мазитинібу та енсартинібу. В одному варіанті здійснення попередня терапія включає один або більше хіміотерапевтичних агентів. В одному варіанті здійснення один або більше хіміотерапевтичних агентів доповнюють терапію TKI.

В одному варіанті здійснення рак (або ROS1+ рак або ALK+ рак) є резистентним до інгібітору тирозинкінази (TKI).

В одному варіанті здійснення рак являє собою резистентний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою резистентний недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою резистентний до TKI недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою резистентний до TKI ROS1+ недрібноклітинний рак легені. В одному варіанті здійснення рак являє собою резистентний до TKI ALK+ недрібноклітинний рак легені.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак легені (наприклад, НДРЛ) і при цьому рак є рецидивним після або рефрактерним до попереднього лікування TKI.

В одному варіанті здійснення запропоновану в цьому документі сполуку вводять в якості лікування першої лінії. В одному варіанті здійснення запропоновану в цьому документі сполуку вводять в якості лікування другої лінії. В одному варіанті здійснення запропоновану в цьому документі сполуку вводять в якості лікування третьої або четвертої лінії.

В одному варіанті здійснення рак (або ROS1+ рак або ALK+ рак) є метастатичним. В одному варіанті здійснення рак має метастази в ЦНС. В одному варіанті здійснення рак має метастази в головний мозок. В одному варіанті здійснення рак являє собою метастатичний недрібноклітинний рак легені (НДРЛ). В одному варіанті здійснення рак являє собою метастатичний ROS1+ НДРЛ. В одному варіанті здійснення рак являє собою метастатичний ALK+ НДРЛ.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування пацієнта з метастатичним ALK+ недрібноклітинним раком легені (НДРЛ), що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропонований спосіб лікування пацієнта з метастатичним ROS1+ недрібноклітинним раком легені (НДРЛ), що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення пацієнт є дорослим пацієнтом. В одному варіанті здійснення пацієнт є педіатричним пацієнтом.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування дорослого пацієнта з метастатичним ROS1+ НДРЛ, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування дорослого пацієнта з метастатичним ROS1+ НДРЛ, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі, при цьому у пацієнта спостерігається прогресування або непереносимість щонайменше 1 попередньої терапії TKI.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування дорослого пацієнта з метастатичним НДРЛ, який є ROS1+ з мутацією фронту розчинника G2032R, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі, при цьому у пацієнта спостерігається прогресування або непереносимість щонайменше 1 попередньої терапії TKI.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування ROS1-асоційованого (або ROS1+) раку у суб'єкта, що потребує цього, причому у раку розвинулася резистентність до інгібітора тирозинкінази (TKI), а спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування ROS1-асоційованого (або ROS1+) раку у суб'єкта, що потребує цього, причому у раку розвинулася резистентність до інгібітора тирозинкінази (TKI) і було визначено, що рак має одну або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1, а спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі. В одному варіанті здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1 включають одну або більше амінокислотних замін в амінокислотній позиції, вибраній з 1986, 2004, 2026, 2032 і 2033. В одному варіанті здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1 включають одну або більше амінокислотних замін, вибраних з S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, G2032R, D2033N, L2086F і G2101A. В одному варіанті здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1 являють собою G2032R. В одному варіанті здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ROS1

включають G2032R і одну або більше з S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, D2033N або G2101A. В одному варіанті здійснення мутація резистентності до інгібітора ROS1 являє собою L2086F.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування ALK-асоційованого (або ALK+) раку у суб'єкта, що потребує цього, причому у раку розвинулася резистентність до інгібітора тирозинкінази (TKI), а спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування ALK-асоційованого (або ALK+) раку у суб'єкта, що потребує цього, причому у раку розвинулася резистентність до інгібітора тирозинкінази (TKI) і було визначено, що рак має одну або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK, а спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі. В одному варіанті здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK включають одну або більше амінокислотних замін в амінокислотній позиції, вибраній з 1196, 1198, 1202 і 1269. В одному варіанті здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK включають одну або більше амінокислотних замін, вибраних з L1196M, L1198F, G1202R і G1269A. В одному варіанті здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK являють собою G1202R. В одному варіанті здійснення одна або більше мутацій резистентності до інгібітора ALK включають G1202R і одну або більше з L1196M, L1198F і G1269A.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування дорослого пацієнта з метастатичним НДРЛ, який є ALK+ з мутацією G1202R, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі, при цьому у пацієнта спостерігається прогресування або непереносимість щонайменше 1 попередньої терапії TKI.

В одному варіанті здійснення в цьому документі запропоновано спосіб лікування ALK-асоційованого (або ALK+) раку у суб'єкта, що потребує цього, причому у раку розвинулася резистентність до інгібітора тирозинкінази (TKI), а спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), або її енантіомеру, суміші енантіомерів або таутомеру, або її фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення TKI являє собою інгібітор ROS1. В одному варіанті здійснення TKI являє собою інгібітор ALK. В одному варіанті здійснення TKI являє собою кризотиніб, церитініб, алектиніб, бригатиніб, лорлатиніб, ентректиніб, репотректиніб, кабозантиніб, форетиніб, мерестиніб, талетректиніб, мазитиніб або енсартиніб. В одному варіанті здійснення TKI являє собою кризотиніб. В одному варіанті здійснення TKI являє собою ентректиніб.

У певних варіантах здійснення у суб'єкта відбувся рецидив після першої лінії лікування раку. В інших варіантах здійснення у суб'єкта відбувся рецидив після другої лінії лікування раку.

В одному варіанті здійснення рак або захворювання присутні у педіатричного пацієнта (включаючи пацієнта-дитину). В одному варіанті здійснення рак являє собою системну анапластичну великоклітинну лімфому (АВКЛ), яка є ALK+, у педіатричних пацієнтів віком 1 рік або старше і молодих дорослих людей. В іншому варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну системну анапластичну великоклітинну лімфому (АВКЛ), яка є ALK+, у педіатричних пацієнтів віком 1 рік або старше і молодих дорослих людей. В одному варіанті здійснення рак являє собою системну анапластичну великоклітинну лімфому (АВКЛ), яка є ROS1+, у педіатричних пацієнтів віком 1 рік або старше і молодих дорослих людей. В іншому варіанті здійснення рак являє собою рецидивну або рефрактерну системну анапластичну великоклітинну лімфому (АВКЛ), яка є ROS1+, у педіатричних пацієнтів віком 1 рік або старше і молодих дорослих людей.

В деяких варіантах здійснення способи лікування або запобігання раку можуть бути продемонстровані однією або більше відповідями, як-от підвищений апоптоз, інгібування росту пухлини, зменшення метастазування пухлини, інгібування метастазування пухлини, зменшення щільності мікросудин, зменшення неоваскуляризації, інгібування міграції пухлини, регресія пухлини та збільшення виживання суб'єкта.

Комбіноване лікування

У деяких варіантах здійснення, спосіб лікування або запобігання раку може включати введення сполуки формули (I) разом з одним або більше іншими хіміотерапевтичними агентами.

У контексті цього документа і якщо не зазначено інше, під "спільно" або "в комбінації з" мається на увазі, що інші агенти та сполука формули (I) повинні вводитися одночасно та/або бути складені для доставки разом, хоча ці способи доставки входять у обсяг цього винаходу. Запропоновану в цьому документі сполуку можна вводити одночасно, до (наприклад, за 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів до) або після (наприклад, через 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після) введення одного або кількох інших агентів (наприклад, одного або більше інших додаткових агентів). У загальному випадку терапевтичний агент вводять у дозі та/або за графіком, визначеним для цього конкретного агента. Інший терапевтичний агент можна вводити із запропонованою у цьому документі сполукою в одній композиції або окремо в різних композиціях. У цьому документі також передбачено потрійну терапію.

Хіміотерапевтичні агенти, які можна вводити разом із сполуками за винаходом, включають такі: 1-аміно-4-феніламіно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат (кислий синій 25), 1-аміно-4-[4-гідроксифеніламіно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат, 1-аміно-4-[4-амінофеніламіно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат, 1-аміно-4-[1-нафтиламіно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат, 1-аміно-4-[4-фтор-2-карбоксифеніламіно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат, 1-аміно-4-[2-антрацетиламіно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат, ABT-263, дималеат афатинібу, акситиніб, аміноглутетимід, амсакрин, анастрозол, APCP, аспарагіназа, AZD5363, вакцина проти бацили Кальмета - Герена (БЦЖ), бікалутамід, блеоміцин, бортезоміб, β-метилен-ADP (AOPCP), бусерелин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиніб, кампотецин, капецитабін, карбоплатин, карфілзоміб, кармустин, церитиніб, хлорамбуцил, хлорохін, цисплатин, кладибін, клодронат, кобіметинбін, колхіцин, кризотиніб, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, деметоксивіридин, дексаметазон, дихлорацетат, діенестрол, діетилстилбестрол, доцетаксел, доксорубіцин, епірубіцин, ерибулін, ерлотиніб, естрадіол, естрамустин, етопозид, еверолімус, екземестан, філграстим, флударабін, флудрокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамід, гефітиніб, гемцитабін, геністеїн, гозерелін, GSK1120212, гідроксисечовина, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, інтерферон, іринотекан, іксабепілон, леналідомід, летрозол, лейковорин, лейпролід, левамізол, ломустин, лонідамін, мехлоретамін, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформін, метотрексат, мілтефозин, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, MK-2206, мутаміцин, N-(4-сульфамоїлфенілкарбамотіоїл)піваламід, NF279, NF449, нілутамід, нокодазол, октреотид, олапариб, оксаліплатин, паклітаксел, памідронат, пазопаніб, пемексетред, пентостатин, перифозин, PF-04691502, плікаміцин, помалідомід, порфімер, PPADS, прокарбазин, кверцетин, ралтітрексед, рамуцирумаб, реактивний синій 2, ритуксимаб, ролофілін, ромідепсин, рукапариб, селуметиніб, сиролімус, 2,4-динітробензолсульфонат натрію, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, сурамін, талазопариб, тамоксифен, темозоломід, темсиролімус, теніпозид, тестостерон, талідомід, тіогуанін, тіотепа, дихлорид титаноцену, тонапофілін, топотекан, траметиніб, трастузумаб, третиноїн, велипариб, вінбластин, вінкристин, віндезин, вінорелбін і вориностат (SAHA). В інших варіантах здійснення хіміотерапевтичні агенти, які можна вводити спільно зі сполуками за винаходом, включають такі: ABT-263, дексаметазон, 5-фторурацил, PF-04691502, ромідепсин та вориностат (SAHA). В інших варіантах здійснення хіміотерапевтичні агенти, які можна вводити спільно зі сполуками за винаходом, включають такі: 1-аміно-4-феніламіно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат (кислий синій 25), 1-аміно-4-[4-гідроксифеніл-аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат, 1-аміно-4-[4-амінофеніламіно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат, 1-аміно-4-[1-нафтиламіно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат, 1-аміно-4-[4-фтор-2-карбоксифеніламіно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат, 1-аміно-4-[2-антраценіламіно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонат, APCP, β-метилен-ADP (AOPCP), капецитабін, кладрибін, цитарабін, флударабін, доксорубіцин, гемцитабін, N-(4-сульфамоїлфенілкарбамотіоїл) піваламід, NF279, NF449, PPADS, кверцетин, реактив синій 2, ролофілін натрій 2,4-динітробензолсульфонат, сумарин і тонапофілін.

Для лікування раку було розроблено багато видів комбінованої терапії. У певних варіантах здійснення сполуки за винаходом (наприклад, сполуки формули (I)) можна вводити спільно з

одним або більше препаратами комбінованої терапії. Приклади препаратів комбінованої терапії, з якими можна вводити сполуки за винаходом, включені в таблицю 2.

Таблиця 2:

Приклад комбінаторної терапії для лікування раку

Назва	Терапевтичні агенти
ABV	доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин
ABVD	доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин
AC (молочна залоза)	доксорубіцин, циклофосфамід
AC (саркома)	доксорубіцин, цисплатин
AC (нейробластома)	циклофосфамід, доксорубіцин
ACE	циклофосфамід, доксорубіцин, етопозид
ACe	циклофосфамід, доксорубіцин
AD	доксорубіцин, дакарбазин
AP	доксорубіцин, цисплатин
ARAC-DNR	цитарабін, даунорубіцин
B-CAVe	блеоміцин, ломустин, доксорубіцин, вінбластин
BCVPP	кармустин, циклофосфамід, вінбластин, прокарбазин, преднізон
BEACOPP	блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізон, філграстим
BEP	блеоміцин, етопозид, цисплатин
BIP	блеоміцин, цисплатин, іфосфамід, месна
BOMP	блеоміцин, вінкристин, цисплатин, мітоміцин
CA	цитарабін, аспарагіназа
CABO	цисплатин, метотрексат, блеоміцин, вінкристин
CAF	циклофосфамід, доксорубіцин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамід, даунорубіцин, вінкристин, преднізон, аспарагіназа
CAMP	циклофосфамід, доксорубіцин, метотрексат, прокарбазин
CAP	циклофосфамід, доксорубіцин, цисплатин
CAV	циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин
CAVE ADD	CAV та етопозид
CA-VP16	циклофосфамід, доксорубіцин, етопозид
CC	циклофосфамід, карбоплатин
CDDP/VP-16	цисплатин, етопозид
CEF	циклофосфамід, епірубіцин, фторурацил
CEPP(B)	циклофосфамід, етопозид, преднізон, разом або без/блеоміцину
CEV	циклофосфамід, етопозид, вінкристин
CF	цисплатин, фторурацил або карбоплатин, фторурацил
CHAP	циклофосфамід або циклофосфамід, альтретамін, доксорубіцин, цисплатин
ChlVPP	хлорамбуцил, вінбластин, прокарбазин, преднізон
CHOP	циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізон
CHOP-BLEO	додавання блеоміцину до CHOP
CISCA	циклофосфамід, доксорубіцин, цисплатин
CLD-BOMP	блеоміцин, цисплатин, вінкристин, мітоміцин
CMF	метотрексат, фторурацил, циклофосфамід
CMFP	циклофосфамід, метотрексат, фторурацил, преднізон
CMFVP	циклофосфамід, метотрексат, фторурацил, вінкристин, преднізон
CMV	цисплатин, метотрексат, вінбластин
CNF	циклофосфамід, мітоксантрон, фторурацил
CNOP	циклофосфамід, мітоксантрон, вінкристин, преднізон

Таблиця 2:

Приклад комбінаторної терапії для лікування раку

COB	цисплатин, вінкристин, блеоміцин
CODE	цисплатин, вінкристин, доксорубіцин, етопозид
COMLA	циклофосфамід, вінкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабін
COMP	циклофосфамід, вінкристин, метотрексат, преднізон
Схема Купера	циклофосфамід, метотрексат, фторурацил, вінкристин, преднізон
COP	циклофосфамід, вінкристин, преднізон
COPE	циклофосфамід, вінкристин, цисплатин, етопозид
COPP	циклофосфамід, вінкристин, прокарбазин, преднізон
CP (хронічний лімфолейкоз)	хлорамбуцил, преднізон
CP (рак яєчників)	циклофосфамід, цисплатин
CVD	цисплатин, вінбластин, дакарбазин
CVI	карбоплатин, етопозид, іфосфамід, месна
CVP	циклофосфамід, вінкристин, преднізон
CVPP	ломустин, прокарбазин, преднізон
CYVADIC	циклофосфамід, вінкристин, доксорубіцин, дакарбазин
DA	даунорубіцин, цитарабін
DAT	даунорубіцин, цитарабін, тіогуанін
DAV	даунорубіцин, цитарабін, етопозид
DCT	даунорубіцин, цитарабін, тіогуанін
DHAP	цисплатин, цитарабін, дексаметазон
DI	доксорубіцин, іфосфамід
DTIC/тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
DVP	даунорубіцин, вінкристин, преднізон
EAP	етопозид, доксорубіцин, цисплатин
EC	етопозид, карбоплатин
EFP	етопозид, фторурацил, цисплатин
ELF	етопозид, лейковорин, фторурацил,
EMA 86	мітоксантрон, етопозид, цитарабін
EP	етопозид, цисплатин
EVA	етопозид, вінбластин
FAC	фторурацил, доксорубіцин, циклофосфамід
FAM	фторурацил, доксорубіцин, мітоміцин
FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубіцин
FAP	фторурацил, доксорубіцин, цисплатин
F-CL	фторурацил, лейковорин
FEC	фторурацил, циклофосфамід, епірубіцин
FED	фторурацил, етопозид, цисплатин
FL	флутамід, лейпролід
FZ	флутамід, імплантат гозереліну ацетату
HDMTX	метотрексат, лейковорин
Hexa-CAF	алтретамін, циклофосфамід, метотрексат, фторурацил
IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	іфосфамід, етопозид, месна
IfoVP	іфосфамід, етопозид, месна
IPA	іфосфамід, цисплатин, доксорубіцин
M-2	вінкристин, кармустин, циклофосфамід, преднізон, мелфалан
MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиноміцин, циклофосфамід
MACC	метотрексат, доксорубіцин, циклофосфамід, ломустин
MACOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, блеоміцин, преднізон
MAID	месна, доксорубіцин, іфосфамід, дакарбазин

Таблиця 2:

Приклад комбінаторної терапії для лікування раку

m-BACOD	блеоміцин, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	метотрексат, блеоміцин, цисплатин
MC	мітоксантрон, цитарабін
MF	метотрексат, фторурацил, лейковорин
MICE	іфосфамід, карбоплатин, етопозид, месна
MINE	месна, іфосфамід, мітоксантрон, етопозид
міні-BEAM	кармустин, етопозид, цитарабін, мелфалан
MOBP	блеоміцин, вінкристин, цисплатин, мітоміцин
MOP	мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин
MOPP	мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин, преднізон
MOPP/ABV	мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин, преднізон, доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин
MP (множинна мієлома)	мелфалан, преднізон
MP (рак передміхурової залози)	мітоксантрон, преднізон
MTX/6-MO	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, вінкристин, преднізон
MTX-CDDPAdr	метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубіцин
MV (рак молочної залози)	мітоміцин, вінбластин
MV (гострий мієлоцитарний лейкоз)	мітоксантрон, етопозид
M-VAC метотрексат	вінбластин, доксорубіцин, цисплатин
MVP мітоміцин	вінбластин, цисплатин
MVPP	мехлоретамін, вінбластин, прокарбазин, преднізон
NFL	мітоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	мітоксантрон, вінбластин, вінкрістин
OPA	вінкристин, преднізон, доксорубіцин
OPPA	Додати прокарбазин до OPA.
PAC	цисплатин, доксорубіцин
PAC-I	цисплатин, доксорубіцин, циклофосфамід
PA-CI	цисплатин, доксорубіцин
PCV	ломустин, прокарбазин, вінкристин
PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	преднізон, вінкристин, ломустин
ProMACE	преднізон, метотрексат, лейковорин, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид
ProMACE/cytaBOM	преднізон, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, цитарабін, блеоміцин, вінкристин, метотрексат, лейковорин, ко-тримоксазол
PRoMACE/MOPP	преднізон, доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид, мехлоретамін, вінкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	цисплатин, теніпозид
PVA	преднізон, вінкристин, аспарагіназа
PVB	цисплатин, вінбластин, блеоміцин
PVDA	преднізон, вінкристин, даунорубіцин, аспарагіназа
SMF	стрептозоцин, мітоміцин, фторурацил
TAD	мехлоретамін, доксорубіцин, вінбластин, вінкристин, блеоміцин, етопозид, преднізон
TTT	метотрексат, цитарабін, гідрокортизон
Topo/CTX	циклофосфамід, топотекан, месна
VAB-6	циклофосфамід, дактиноміцин, вінбластин, цисплатин, блеоміцин
VAC	вінкристин, дактиноміцин, циклофосфамід
VACAdr	вінкристин, циклофосфамід, доксорубіцин,

Таблиця 2:

Приклад комбінаторної терапії для лікування раку

	дактиноміцин, вінкристин
VAD	вінкристин, доксорубіцин, дексаметазон
VATH	вінбластин, доксорубіцин, тіотепа, флуоксиместерон
VBAP	вінкристин, кармустин, доксорубіцин, преднізон
VBCMP	вінкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамід, преднізон
VC	вінорелбін, цисплатин
VCAP	вінкристин, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізон
VD	винорелбін, доксорубіцин
VelP	вінбластин, цисплатин, іфосфамід, месна
VIP	етопозид, цисплатин, іфосфамід, месна
VM	мітоміцин, вінбластин
VMCP	вінкристин, мелфалан, циклофосфамід, преднізон
VP	етопозид, цисплатин
V-TAD	етопозид, тіогуанін, даунорубіцин, цитарабін
5+2	цитарабін, даунорубіцин, мітоксантрон
7+3	цитарабін з даунорубіцином, або ідарубіцином, або мітоксантроном
«8 в 1»	метилпреднізолон, вінкристин, ломустин, прокарбазин, гідроксисечовина, цисплатин, цитарабін, дакарбазин

У певних варіантах здійснення спільна терапія за винаходом включає спільне введення з іншими типами хіміотерапевтичних агентів, як-от імуноонкологічні агенти. Ракові клітини часто мають специфічні антигени клітинної поверхні, які можуть бути розпізнані імунною системою. Таким чином, імуноонкологічні агенти, як-от моноклональні антитіла, можуть селективно зв'язуватися з антигенами ракових клітин та обумовлювати загибель клітин. Інші імуноонкологічні агенти можуть пригнічувати опосередковане пухлиною інгібування нативної імунної відповіді або іншим чином активувати імунну відповідь і, таким чином, полегшувати розпізнавання пухлини імунною системою. Типові імуноонкологічні агенти на основі антитіл включають, але не обмежуються цим, абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполізумаб, блінатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, епакадостат, епратузумаб, індоксимод, інотузумаб озогаміцин, інтелумумаб, іпілімумаб, ісатуксимаб, ламбролізумаб, MED14736, MPDL3280A, ніволумаб, обінутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролізумаб, підилізумаб, ритуксимаб, тицилімумаб, самалізумаб або тремелімумаб. У деяких варіантах здійснення імуноонкологічні агенти на основі антитіл вибрані з моноклональних антитіл (mAb) анти-CD73, mAb анти-CD39, mAb анти-PD-1 і mAb анти-CTLA4. Таким чином, у деяких варіантах здійснення способи за винаходом включають спільне введення одного або більше імуноонкологічних агентів, як-от агенти, згадані вище.

У деяких варіантах здійснення комбінована терапія включає спільне введення сполуки за винаходом, як-от сполука формули (I), з інгібіторами SH2, як-от CGP78850, CPG85793, C90, C126, G7-18NATE, G7-B1 і NSC642056.

У деяких варіантах здійснення комбінована терапія включає спільне введення сполуки за винаходом, як-от сполука формули (I), з інгібіторами MEK, як-от траметиніб, кобіметиніб, бініметиніб, селуметиніб, PD-325901, CI-1040 і TAK-733.

У деяких варіантах здійснення комбінована терапія включає спільне введення сполуки за винаходом, як-от сполука формули (I), з інгібітором MET, вибраним з JNJ-38877605, PF-04217903, форетинібу, AMG 458, тивантинібу, кабозантинібу, кризотинібу, капматинібу гідрохлориду, тепотинібу гідрохлориду і саволітинібу.

У деяких варіантах здійснення комбінована терапія включає спільне введення сполуки за винаходом, як-от сполука формули (I), з інгібітором SHP2, вибраним з TNO-155, RMC-4630, JAB-3068 або RLY-1971.

У деяких варіантах здійснення комбінована терапія включає спільне введення сполуки за винаходом, як-от сполука формули (I), з інгібітором RAS, вибраним з аліскірену, каптоприлу, лозартану, ірбесартану, олмесартану, кандесартану, валсартану, фімасатрану, азилсартану, телмісартану, епросартану, беназеприлу, еналаприлу, лізиноприлу, періндоприлу, хінаприлу, раміприлу і трандолаприлу.

У деяких варіантах здійснення комбінована терапія включає введення запропонованої в цьому документі сполуки, наприклад, сполуки формули (I), у комбінації з TKI. В одному варіанті здійснення TKI являє собою інгібітор ROS1. В одному варіанті здійснення TKI являє собою інгібітор ALK. В одному варіанті здійснення TKI являє собою кризотиніб, церитініб, алектиніб, бригатиніб, лорлатиніб, ентректиніб, репотректиніб, кабозантиніб, форетиніб, мерестиніб, талетректиніб, мазитиніб або енсартиніб. В одному варіанті здійснення TKI являє собою кризотиніб. В одному варіанті здійснення TKI являє собою ентректиніб. В одному варіанті здійснення TKI являє собою алектиніб. В одному варіанті здійснення TKI являє собою бригатиніб.

У деяких варіантах здійснення комбінована терапія включає спільне введення сполуки за винаходом, як-от сполука формули (I), з анти-PD-1 терапією. У певних варіантах здійснення комбінована терапія включає спільне введення сполуки за винаходом, як-от сполука формули (I), з оксаліплатином. В інших варіантах здійснення комбінована терапія включає спільне введення сполуки за винаходом, як-от сполука формули (I), з доксорубіцином.

У певних варіантах здійснення сполуку за винаходом можна вводити спільно з нехімічними методами лікування раку. У певних варіантах здійснення сполуку за винаходом можна вводити спільно з променевою терапією. У певних варіантах здійснення сполуку за винаходом можна вводити спільно з хірургічним втручанням, з термоабляцією, з фокусованою ультразвуковою терапією, з кріотерапією або з будь-якою їх комбінацією.

У певних варіантах здійснення сполуку за винаходом можна вводити спільно з одним або більше іншими сполуками за винаходом. Крім того, такі комбінації можна вводити спільно з іншими терапевтичними агентами, як-от інші агенти, які підходять для лікування раку, імунологічних або нейрологічних захворювань, як-от агенти, визначені вище. У певних варіантах здійснення спільне введення одного або більше хіміотерапевтичних агентів із сполукою за винаходом забезпечує синергетичний ефект. У певних варіантах здійснення спільне введення одного або більше хіміотерапевтичних агентів забезпечує адитивний ефект.

Фармацевтичні композиції

У певних варіантах здійснення в цьому винаході запропоновано фармацевтичний препарат, придатний для застосування для пацієнта-людини, що містить будь-яку зі сполук, наведених вище (наприклад, сполуку за винаходом, така як сполука формули (I)), і один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні препарати можуть бути призначені для лікування або запобігання стану або захворювання, описаного в цьому документі. Будь-яку з розкритих сполук можна застосовувати у виготовленні лікарських засобів для лікування будь-яких захворювань або патологічних станів, описаних у цьому документі.

Композиції і способи за цим винаходом можна використовувати для лікування суб'єкта, що потребує цього. У певних варіантах здійснення винаходу суб'єкт являє собою ссавця, як-от людина, або відмінного від людини ссавця. При введенні суб'єкту, як-от людина, композицію або сполуку переважно вводять у вигляді фармацевтичної композиції, що містить, наприклад, сполуку за цим винаходом і фармацевтично прийнятний носій Фармацевтично прийнятні носії добре відомі в даній області техніки і включають, наприклад, водні розчини, як-от вода або фізіологічно забуферений сольовий розчин, або інші розчинники або носії, як-от гліколі, гліцерин, олії, як-от оливкова олія, або органічні естери для ін'єкцій. У переважному варіанті здійснення, коли такі фармацевтичні композиції призначені для введення людині, зокрема, для інвазивних шляхів введення (тобто шляхів, як-от ін'єкція або імплантація, які обходять транспорт або дифузію через епітеліальний бар'єр), водний розчин є апірогенним, або по суті апірогенним. Ексципієнти можна вибирати, наприклад, для забезпечення уповільненого вивільнення агента або для вибіркового впливу на одну або більше клітин, тканин або органів. Фармацевтична композиція може знаходитися в стандартній лікарській формі, як-от таблетка, капсула (включаючи капсули, що розкриваються, і желатинові капсули), гранула, ліофілізат для відновлення, порошок, розчин, сироп, супозиторій, ін'єкція тощо. Композиція також може знаходитися в системі для трансдермальної доставки, наприклад, нашкірному пластирі. Композиція також може бути присутньою в розчині, що підходить для місцевого застосування, як-от очні краплі.

Фармацевтично прийнятний носій може містити фізіологічно прийнятні агенти, які діють, наприклад, стабілізуючи, підвищуючи розчинність або підвищуючи всмоктування сполуки, як-от сполука за винаходом. Такі фізіологічно прийнятні агенти включають, наприклад, вуглеводи, як-от глюкоза, сахароза або декстрани, антиоксиданти, як-от аскорбінова кислота або глутатіон, хелатуючі агенти, низькомолекулярні білки або інші стабілізатори або ексципієнти. Вибір фармацевтично прийнятного носія, у тому числі фізіологічно прийнятного агента залежить,

наприклад, від шляху введення композиції. Препарат або фармацевтична композиція може являти собою систему доставки лікарського засобу, що самоемульгується, або самомікроемульгуючу систему доставки лікарського засобу. Фармацевтична композиція (препарат) також може являти собою ліпосому або іншу полімерну матрицю, яка може включати, наприклад, сполуку за винаходом. Ліпосоми, наприклад, які містять фосфоліпіди або інші ліпіди, є нетоксичними, фізіологічно прийнятними і метаболізованими носіями, які відносно просто виготовляти і вводити.

Вираз "фармацевтично прийнятний" використовується в цьому документі для позначення тих сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які з медичної точки зору підходять для застосування в контакті з тканинами суб'єкта без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем чи ускладнень, відповідно до розумного співвідношення користь/ризик.

У контексті цього документа вираз "фармацевтично прийнятний носій" означає фармацевтично прийнятний матеріал, композицію або носій, як-от рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, ексципієнт, розчинник або інкапсулюючий матеріал. Кожен носій має бути "прийнятним" в сенсі сумісності з іншими інгредієнтами композиції і не завдавати шкоди суб'єкту. Деякі приклади матеріалів, які можуть бути фармацевтично прийнятними носіями, включають: (1) цукор, як-от лактоза, глюкоза й сахароза; (2) крохмаль, як-от зерновий крохмаль і картопляний крохмаль; (3) целюлозу та її похідні, як-от карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза та целюлози ацетат; (4) порошковий трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) ексципієнти, як-от олія какао та віск для супозиторіїв; (9) олії, як-от арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєва олія; (10) гліколі, як-от пропіленгліколь; (11) поліоли, як-от гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; (12) естери, як-от етилолеат і етиллаурат; (13) агар; (14) буферні агенти, як-от гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; (15) альгінову кислоту; (16) апірогенну воду; (17) ізотонічний фізіологічний розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етиловий спирт; (20) фосфатно-буферні розчини; та (21) інші нетоксичні сумісні речовини, що застосовуються у фармацевтичних композиціях.

Фармацевтичну композицію (препарат) можна вводити суб'єкту будь-яким з ряду способів введення, включаючи, наприклад, такі: перорально (наприклад, краплі, як-от у водних або неводних розчинах або суспензіях, таблетки, капсули (в тому числі капсули, що розкриваються, та желатинові капсули), болюси, порошки, гранули, пасти для нанесення на язик); всмоктування через слизову оболонку порожнини рота (наприклад, сублінгвально); анально, ректально або вагінально (наприклад, пессарій, крем або піна); парентерально (включаючи внутрішньом'язово, внутрішньовенно, підшкірно або інтратекально, як, наприклад, стерильний розчин або суспензія); інтраназально; внутрішньоочеревинно; підшкірно; трансдермально (наприклад, у вигляді пластиру, нанесеного на шкіру); і місцево (наприклад, у вигляді крему, мазі або спрея, нанесених на шкіру, або у вигляді очних крапель). Сполуку також можна складати для інгаляції. У певних варіантах здійснення сполука може бути просто розчинена або суспендована в стерильній воді. Детальну інформацію щодо придатних шляхів введення та придатних для них композицій можна знайти, наприклад, в [патентах США №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 і 4172896], а також у цитованих в них патентах.

Композиції можуть бути представлені у стандартній лікарській формі та можуть бути виготовлені будь-якими способами, добре відомими в області фармації. Кількість активного інгредієнта, яку можна комбінувати з матеріалом-носієм для отримання разової лікарської форми, буде варіюватися залежно від суб'єкта, що отримує лікування, і конкретного способу введення. Кількість активного інгредієнта, яку можна комбінувати з матеріалом-носієм для отримання разової лікарської форми, зазвичай буде такою кількістю сполуки, яка має терапевтичну дію. У загальному випадку зі ста відсотків ця кількість становить від близько 1 до близько дев'яноста дев'яти відсотків активного інгредієнта, переважно від близько 5 до близько 70 відсотків, найбільш переважно від близько 10 до близько 30 відсотків.

Способи отримання цих композицій включають етап зв'язування активної сполуки, як-от сполука за винаходом, з носієм і, необов'язково, з одним або більше допоміжними інгредієнтами. У загальному випадку композиції готують шляхом однорідного і ретельного змішування сполуки за винаходом з рідкими носіями, або тонкоподрібненими твердими носіями, або ними обома, а потім, при необхідності, формування продукту.

Композиції за винаходом, придатні для перорального введення, можуть знаходитися у формі капсул (включаючи капсули, що розкриваються, і желатинові капсули), крохмальних капсул, пігулок, таблеток, пастилок (з використанням ароматизованої основи, зазвичай сахарози і аравійської або трагакантової камеді), порошків, гранул або у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії типу олія-у-воді або вода-в-

олії, або у вигляді еліксиру або сиропу, або у вигляді пастилок (з використанням інертної основи, як-от желатин і гліцерин або сахароза і аравійська камедь) та/або рідини для полоскання рота тощо, які всі містять задану кількість сполуки за винаходом в якості активного інгредієнта. Композиції або сполуки також можна вводити у вигляді болюса, електуарія або пасти.

Для приготування твердих лікарських форм для перорального введення (капсул (включно з капсулами, що розкриваються, і желатиновими капсулами), таблеток, пігулок, драже, порошків, гранул тощо) активний інгредієнт змішують з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, як-от цитрат натрію або дикальційфосфат, та/або будь-чим з наступного: (1) наповнювачі або добавки, як-от крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і/або кремнієва кислота; (2) зв'язуючі речовини, як-от, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілкарбазол, сахароза та/або гуміарабік; (3) зволожувачі, як-от гліцерин; (4) розпушувачі, як-от агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль з тапіоки, альгінова кислота, певні силікати й карбонат натрію; (5) агенти, що уповільнюють розчинення, як-от парафін; (6) прискорювачі абсорбції, як-от четвертинні амонієві сполуки; (7) змочуючі агенти, як-от, наприклад, цетиловий спирт і гліцерінмоностеарат; (8) абсорбенти, як-от каолін та бентонітова глина; (9) змащувальні речовини, як-от тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші; (10) комплексоутворюючі агенти, як-от модифіковані та немодифіковані циклодекстрини; і (11) барвники. У випадку капсул (включаючи капсули, що розкриваються, та желатинові капсули), таблеток і пігулок фармацевтичні композиції також можуть містити буферні агенти. Тверді композиції аналогічного типу також можуть застосовуватися в якості наповнювачів у м'яких і твердих желатинових капсулах із застосуванням таких ексципієнтів як лактоза або молочні цукри, а також високомолекулярні поліетиленгліколі тощо.

Таблетку можна виготовляти пресуванням чи формуванням, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можна виготовляти, використовуючи сполучну речовину (наприклад, желатин або гідроксипропілметилцелюлозу), змащувальну речовину, інертний розріджувач, консервант, розпушувач (наприклад, крохмальгліколят натрію або поперечно-зшиту карбоксиметилцелюлозу натрію), поверхнево-активний або диспергуючий агент. Формовані таблетки можна виготовляти шляхом формування у відповідній машині суміші порошкоподібної сполуки, змоченої рідким інертним розчинником.

Таблетки та інші тверді лікарські форми фармацевтичних композицій, як-от драже, капсули (включаючи капсули, що розкриваються, та желатинові капсули), пігулки і гранули, можуть необов'язково мати насічку або бути приготовлені з покриттями й оболонками, як-от кишковорозчинні покриття та інші покриття, добре відомі в області фармацевтики. Їх також можна складати таким чином, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення активного інгредієнта, з використанням, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози в різних пропорціях, щоб забезпечити необхідний профіль вивільнення, інших полімерних матриць, ліпосом та/або мікросфер. Їх можна стерилізувати, наприклад, шляхом фільтрації через утримуючий бактерії фільтр або шляхом включення стерилізуючих агентів у вигляді стерильних твердих композицій, які можна розчиняти у стерильній воді або будь-якому іншому стерильному середовищі для ін'єкцій безпосередньо перед використанням. Ці композиції також можуть необов'язково містити замутнювачі і можуть мати таку композицію, щоб вивільняти активний(і) інгредієнт(и) тільки або переважно в певній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково уповільненим чином. Приклади заливальних композицій, які можна використовувати, включають полімерні речовини й віск. Активний інгредієнт також може перебувати в мікрокапсульованій формі, при необхідності, з одним або більше вищеописаних ексципієнтів.

Рідкі лікарські форми, що підходять для перорального введення, включають фармацевтично прийнятні емульсії, ліофілізати для відновлення, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активного інгредієнта рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, які зазвичай використовуються в цій області техніки, як-от, наприклад, вода або інші розчинники, циклодекстрини і їх похідні, солюбілізуючі агенти і емульгатори, як-от етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародкова, оливкова, рицинова і кунжутна олія), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі й естери жирних кислот із сорбітаном, а також їх суміші.

Крім інертних розріджувачів, пероральні композиції можуть також включати ад'юванти, як-от змочувальні агенти, емульгатори та суспендуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники, віддушки і консерванти.

Суспензії, на додаток до активних сполук, можуть містити суспендуючі агенти, як-от, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, естери поліоксиетиленсорбіту та сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, а також їхні суміші.

Склади фармацевтичних композицій для ректального, вагінального або уретрального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторія, який може бути приготований шляхом змішування однієї або декількох активних сполук з одним або декількома відповідними неподразнюючими ексципієнтами або носіями, що включають, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторіїв або саліцилат, і який є твердим при кімнатній температурі, але рідким при температурі тіла й, отже, буде плавитися в прямій кишці або порожнині піхви й вивільняти активну сполуку.

Склади фармацевтичних композицій для перорального введення можуть бути представлені у вигляді рідини для полоскання рота, або перорального спрею, або пероральної мазі.

В альтернативному або додатковому варіанті композиції можна виготовляти для доставки через катетер, стент, дріт або інший внутрішньопросвітний пристрій. Доставка за допомогою таких пристроїв може бути особливо застосовною у разі доставки до сечового міхура, уретри, сечоводу, прямої кишки або кишечника.

Препарати, придатні для вагінального введення, також включають песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або спреї, що містять такі носії, які, як відомо в даній галузі техніки, є придатними.

Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластирі та інгалятори. Активну сполуку можна змішувати в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм та з будь-якими консервантами, буферами або пропелентами, які можуть бути необхідні.

Мазі, пасти, креми й гелі на додаток до активної сполуки можуть містити ексципієнти, як-от тваринні й рослинні жири, олії, віск, парафін, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієва кислота, тальк і оксид цинку або їхні суміші.

Порошки та спреї можуть містити, крім активної сполуки, ексципієнти, як-от лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію та поліамідний порошок або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеленти, як-от хлорфторвуглеводні й летючі незаміщені вуглеводні, як-от бутан і пропан.

Трансдермальні пластирі мають додаткову перевагу, що полягає в забезпеченні контрольованої доставки сполуки за цим винаходом в організм. Такі лікарські форми можна одержувати шляхом розчинення або диспергування активної сполуки у відповідному середовищі. Підсилювачі всмоктування можна використовувати для підвищення потоку сполуки через шкіру. Швидкість такого потоку можна регулювати за допомогою регулюючої швидкість мембрани або шляхом диспергування сполуки в полімерній матриці або гелі.

Офтальмологічні препарати, очні мазі, порошки, розчини тощо також входять в обсяг цього винаходу. Типові офтальмологічні композиції описані в [публікаціях №№ 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 і 2005/004074 та патенті США № 6583124], вміст яких включено в даний документ за допомогою посилання. При необхідності рідкі офтальмологічні препарати мають властивості, подібні до властивостей слізної рідини, водянистої вологи або склоподібного тіла, або сумісні з такими рідинами. Переважним шляхом введення є локальне введення (наприклад, місцеве введення, як-от очні краплі, або введення через імплантат).

У контексті цього документа вирази "парентеральне введення" і "введений парентерально" означають способи введення, відмінні від ентерального та місцевого введення, зазвичай шляхом ін'єкції, і включають, без обмеження, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньоартеріальну, інтратекальну, інтракапсулярну, інтраорбітальну, внутрішньосерцеву, внутрішньошкірну, внутрішньочеревну, транстрахеальну, підшкірну, субкутикулярну, внутрішньосуглобову, підкапсульну, субарахноїдальну, інтраспінальну та інтрастернальну ін'єкцію та інфузію.

Фармацевтичні композиції, придатні для парентерального введення, містять одну або більше активних сполук у поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями або стерильними порошками, які можна відновлювати до стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні речовини, розчинені речовини, які роблять композицію ізотонічною з кров'ю передбачуваного реципієнта, або суспендуючі чи згущуючі агенти.

Приклади відповідних водних і неводних носіїв, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях за винаходом, включають воду, етанол, поліоли (як-от гліцерин,

пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо) та їх відповідні суміші, рослинні олії, як-от оливкова олія та органічні естери для ін'єкцій, як-от етилолеат. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, шляхом застосування матеріалів для покриття, як-от лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у разі дисперсії й шляхом застосування поверхнево-активних речовин.

Ці композиції можуть також містити ад'юванти, як-от консерванти, змочуючі агенти, емульгатори та диспергуючі агенти. Попередження дії мікроорганізмів можна забезпечити включенням до композиції різних антибактеріальних та протигрибкових засобів, наприклад парабенів, хлорбутанолу, фенолсорбінової кислоти тощо. Також може бути бажаним включення до композиції ізотонічних агентів, як-от цукри, хлорид натрію тощо. Крім того, пролонговане всмоктування ін'єкційної фармацевтичної форми можна забезпечити включенням агентів, що уповільнюють всмоктування, як-от моностеарат алюмінію та желатин.

У деяких випадках для продовження дії препарату необхідно сповільнити всмоктування після підшкірного або внутрішньом'язового введення. Це може бути досягнуто шляхом використання рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу з поганою розчинністю у воді. Тоді швидкість всмоктування ліків залежить від швидкості їх розчинення, яка, своєю чергою, може залежати від розміру та форми кристалів. Альтернативно, уповільнене всмоктування парентерально введеної лікарської форми здійснюють шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в масляному носії.

Ін'єкційні депо-форми отримують шляхом формування мікрокапсульованих матриць розглянутих сполук у полімерах, що біоразкладаються, як-от полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення лікарського засобу та полімеру та природи конкретного використовуваного полімеру можна контролювати швидкість вивільнення лікарського засобу. Приклади інших полімерів, що біоразкладаються, включають складні полі(ортоетери) й полі(ангідриди). Ін'єкційні депо-склади також отримують шляхом включення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії, сумісні з тканинами організму.

Для використання у способах згідно з цим винаходом активні сполуки можна давати самі по собі або у вигляді фармацевтичної композиції, що містить, наприклад, від 0,1 до 99,5 % (більш переважно від 0,5 до 90 %) активного інгредієнта в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Способи введення також можна здійснювати за допомогою пристроїв, що перезаряджаються або біорозкладаються. В останні роки були розроблені та протестовані in vivo різні полімерні пристрої для повільного вивільнення для контрольованої доставки лікарських засобів, включаючи білкові біофармацевтичні препарати. Низка біосумісних полімерів (включаючи гідрогелі), включаючи як біорозкладні, так і нерозчинні полімери, може бути використана для формування імплантату для пролонгованого вивільнення сполуки в конкретній цільовій ділянці.

Фактичні рівні дозування активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях можна варіювати таким чином, щоб отримати кількість активного інгредієнта, ефективну для досягнення необхідної терапевтичної відповіді для конкретних пацієнта, композиції та способу введення, при цьому без токсичного впливу на організм пацієнта.

Вибраний рівень дозування буде залежати від низки факторів, включаючи активність конкретної сполуки або комбінації використовуваних сполук, або їх естеру, солі або аміду, шлях введення, час введення, швидкість виведення конкретної сполуки, використану(і) сполуку(и), тривалість лікування, інші лікарські засоби, сполуки та/або матеріали, що використовуються в поєднанні з конкретною(ими) використовуваною(ими) сполукою(ами), вік, стать, масу, патологічний стан, загальний стан здоров'я та анамнез суб'єкта, що підлягає лікуванню, і подібні фактори, добре відомі у галузі медицини.

Лікар або ветеринар, кваліфікований у даній галузі техніки, може легко визначити та призначити необхідну терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції. Наприклад, лікар або ветеринар може почати введення доз фармацевтичної композиції або сполуки з нижчих рівнів, ніж потрібно для досягнення необхідного терапевтичного ефекту, і поступово збільшувати дозу, доки не буде досягнутий необхідний ефект. Під "терапевтично ефективною кількістю" мається на увазі концентрація сполуки, яка є достатньою для досягнення необхідного терапевтичного ефекту. У загальному випадку зрозуміло, що ефективна кількість сполуки змінюватиметься залежно від маси, статі, віку та анамнезу суб'єкта. Інші фактори, що впливають на ефективну кількість, можуть включати, але не обмежуються цим, тяжкість стану суб'єкта, захворювання, яке лікують, стабільність сполуки та, за необхідності, інший тип терапевтичного агента, що вводиться зі сполукою за винаходом. Велику загальну дозу можна доставляти шляхом багаторазового введення агента. Методи визначення ефективності та

дозування відомі фахівцям у даній галузі техніки [(Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включений у цей документ шляхом посилання].

У загальному випадку відповідною добовою дозою активної сполуки, що використовується в композиціях і способах винаходу, буде така кількість сполуки, яка являє собою найменшу дозу, ефективну для отримання терапевтичного ефекту. Така ефективна доза буде залежати від факторів, описаних вище.

За бажанням ефективну добову дозу активної сполуки можна вводити у вигляді однієї, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести або більше субдоз, що вводяться окремо з відповідними інтервалами протягом дня, необов'язково, у вигляді стандартних лікарських форм. У певних варіантах здійснення цього винаходу активна сполука може вводитися двічі або тричі на день. У переважних варіантах здійснення активну сполуку вводять один раз на день.

У деяких варіантах здійснення сполуки за винаходом можна застосовувати окремо або спільно з іншим типом терапевтичного агента. У контексті цього документа вираз "спільне введення" відноситься до будь-якої форми введення двох або більше різних терапевтичних сполук, коли другу сполуку вводять у той час, коли раніше введена терапевтична сполука все ще ефективна в організмі (наприклад, дві сполуки одночасно ефективні в організмі суб'єкта, що може включати синергетичну дію двох сполук). Наприклад, різні терапевтичні сполуки можна вводити в одній і тій самій композиції або у вигляді окремої композиції, одночасно або послідовно. У певних варіантах здійснення різні терапевтичні сполуки можна вводити в інтервалі однієї години, 12 годин, 24 годин, 36 годин, 48 годин, 72 годин або тижня відносно одна одної. Таким чином, суб'єкт, який отримує таке лікування, може отримати користь від комбінованої дії різних терапевтичних сполук.

У деяких варіантах здійснення спільне введення сполук за винаходом з одним або більше додатковими терапевтичними засобами (наприклад, одним або більше додатковими хіміотерапевтичними засобами) забезпечує поліпшену ефективність порівняно з окремим введенням сполуки за винаходом (наприклад, сполуки формули I або Ia) або одного або більше додаткових терапевтичних агентів. У деяких таких варіантах здійснення спільне введення забезпечує адитивний ефект, при цьому адитивний ефект стосується суми кожного з ефектів окремого введення сполуки за винаходом та одного або більше додаткових терапевтичних агентів.

Цей винахід включає застосування фармацевтично прийнятних солей сполук за винаходом у композиціях і способах за цим винаходом. У деяких варіантах здійснення передбачені солі за винаходом включають, але не обмежуються цим, солі алкіл-, діалкіл-, триалкіл- або тетраалкіламонію. У деяких варіантах здійснення передбачені солі за цим винаходом включають, серед іншого, солі L-аргініну, бенентаміну, бензатину, бетаїну, гідроксиду кальцію, холіну, деанолу, діетаноламіну, діетиламіну, 2-(діетиламіно)етанолу, етаноламіну, етилендіаміну, N-метилглюкаміну, гідрабаміну, 1H-імідазолу, літію, L-лізину, магнію, 4-(2-гідроксиетил)морфоліну, піперазину, калію, 1-(2-гідроксіетил)піролідину, натрію, триетаноламіну, трометаміну й цинку. У деяких варіантах здійснення передбачені солі за винаходом включають, але не обмежуються цим, солі Na, Ca, K, Mg, Zn або інших металів.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот також можуть існувати у вигляді різних сольватів, як-от вода, метанол, етанол, диметилформамід тощо. Також можна приготувати суміші таких сольватів. Джерелом такого сольвату може бути розчинник кристалізації, властивий розчиннику для отримання або кристалізації, або не властивий такому розчиннику.

Фармацевтично прийнятні аніонні солі включають ацетат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, безилат, бікарбонат, бітартрат, бромід, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, деканоат, едетат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколят, гексаноат, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напзилат, нітрат, октаноат, олеат, памоат, пантотенат, фосфат, полігалактуронат, пропіонат, саліцилат, стеарат, ацетат, сукцинат, сульфат, тартрат, теоклаї та тозилат.

В композиціях також можуть бути присутніми змочуючі агенти, емульгатори та змащуючі речовини, як-от лаурилсульфат натрію та стеарат магнію, а також барвники, антиадгезивні агенти, покриття, підсолоджувачі, смакові добавки та ароматизатори, консерванти й антиоксиданти.

Приклади фармацевтично прийнятних антиоксидантів включають: (1) водорозчинні антиоксиданти, як-от аскорбінова кислота, гідрохлорид цистеїну, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, сульфіт натрію тощо; (2) розчинні в олії антиоксиданти, як-от аскорбілпальмітат, бутильований гідроксианізол (БГА), бутильований гідрокситолуен (БГТ), лецитин, пропілгаллат, альфа-токоферол тощо; і (3) металохелатуючі агенти, як-от лимонна

кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА), сорбіт, винна кислота, фосфорна кислота тощо.

Після того, як винахід було описано в загальних рисах, його буде легше зрозуміти з посиланням на наступні приклади, які включені виключно з метою ілюстрації певних аспектів та варіантів здійснення цього винаходу і не призначені для обмеження винаходу.

Загальні процедури синтезу

Вихідні матеріали та реагенти, що використовуються при отриманні цих сполук, доступні від комерційних постачальників, як-от Aldrich Chemical Co., Bachem, etc., або їх можна отримати способами, добре відомими в даній галузі техніки. Схеми є просто ілюстраціями деяких способів, якими можна синтезувати розкриті в цьому документі сполуки, при цьому можна здійснювати різні модифікації цих схем, що стане зрозумілим фахівцю в даній галузі техніки з посиланням на цей винахід. Вихідні матеріали та проміжні сполуки кінцевих продуктів реакції можна при необхідності виділяти та очищати, використовуючи традиційні методики, включаючи, але не обмежуючись цим, фільтрацію, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію тощо, а їх характеристики можна отримувати традиційним чином, включаючи фізичні константи та спектральні дані. У деяких випадках реакції можуть давати більше одного регіоізомерного продукту. У цих випадках можна використовувати хроматографію для розділення ізомерів, а ЯМР-спектроскопію NOE або NOESY можна використовувати для полегшення структурного віднесення.

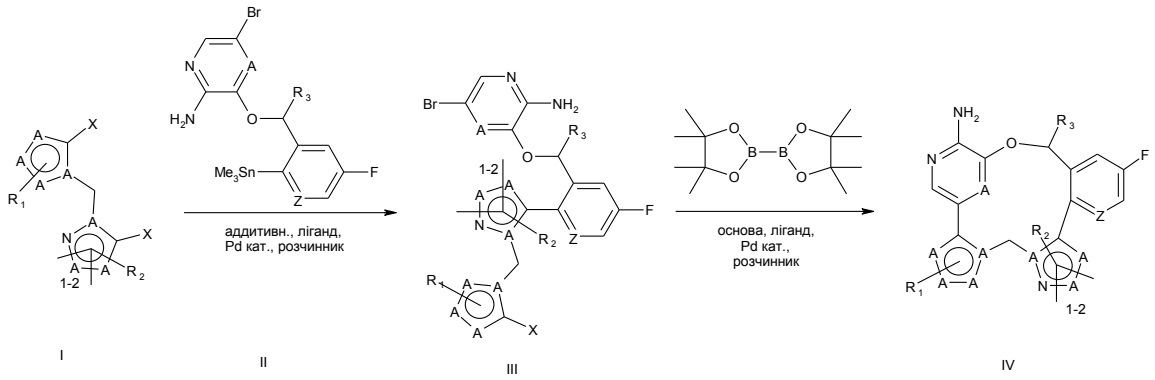
Якщо не зазначено інше, описані в цьому документі реакції протікають при атмосферному тиску в діапазоні температур від близько - 78 °С до близько 150 °С.

Скорочення	Визначення
Розчинники	
EA, EtOAc	етилацетат
ПЕ, петр. етер	петролейний етер
ТГФ	тетрагідрофуран
ДХМ	дихлорметан
ДМФ	N,N-диметилформамід
ДМА	N,N-диметилацетамід
NMP	N-метил-2-піролідон
ДМСО	диметилсульфоксид
IPA	ізопропіловий спирт
ДМЕ	диметоксиетан
MeCN, АЦН	ацетонітрил
ДХЕ	дихлоретан
Реагенти	
ДАСТ	Діетиламіносірки трифторид
ДІАД	диїзопропілазодикарбоксилат
ДЕАД	діетилазодикарбоксилат
ДБАД	ди-трет-бутил азодикарбоксилат
ДІПЕА, ДІЕА	N,N-диїзопропілетиламін
ТЕА	триетиламін
АТФ	аденозинтрифосфат
ТФО	Трифтороцтова кислота
МК	Мурашина кислота
DIBAL, DIBAL-H, DIBALH	диїзобутилалюмінійгідрид
AcOH, HOAc	Оцтова кислота
ТЕС	Триетилсилан
n-BuLi, BuLi	н-бутиллітій
ДАЛ	диїзопропіламід літію
NBS	N-бромсукцинімід
NIS	N-йодсукцинімід
NCS	N-хлорсукцинімід
ПДМ	перйодат Десса - Мартіна
ДЕА	діетиламін
ДМФ-ДМА	1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін
ТМП	2,2,6,6-тетраметилпіперидин
NMO	N-метилморфолін N-оксид

Скорочення	Визначення
Розчинники	
TBSCl	трет-бутилдиметилсилілхлорид
KOAc, AcOK	ацетат калію
NaOAc, AcONa	ацетат натрію
SEMCl	2-(триметилсиліл)етоксиметил хлорид
tBuLi, t-BuLi	трет-бутиллітій
NFSI	N-фторбензолсульфонімід
АІБН	азобісізобутиронітрил
ЕДКІ	1-етил-3-(3-диметиламінпропіл)карбодіімід
НОВТ	гідроксибензотриазол
ТБАФ	тетра-н-бутиламонійфторид
HATU	1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній 3-оксид гексафторфосфат
XPhos	2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тризопропілбіфеніл
cataCXium A	ди(1-адамантил)-н-бутилфосфін
ДФФП	1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан
ДФФФ	1,1′-біс (дифенілфосфіно)фероцен
TfOH	трифлатна кислота
НМТА	1,3,5,7-тетраазаадамантат
PMBCl	п-метоксибензилхлорид
ГЕПЕС	4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонова кислота
ЕГТА	етиленгліколь-біс(2-аміноетилетер)-N,N,N′,N′-тетраоцтова кислота
Інше	
ВЕРХ	рідинна хроматографія високого тиску
Преп.	препаративний
дт	Дикий тип
кт, к. т., КТ	кімнатна температура
НФХ	надкритична рідинна хроматографія
об./об.	(об'єм/об'єм)
РХ/МС, РХ-МС, РХМС	Рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
МС	мас-спектрометрія
ІЕР, ЕР+, ЕР-	Іонізація електророзпиленням
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
м. ч.	мільйонні частки
насич.	насичений
водн.	водний
ТШХ	тонкошарова хроматографія
tR	час утримання

Сполуки за винаходом можна отримувати низкою способів синтезу, як додатково описано і проілюстровано в цьому документі. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що наведені нижче загальні способи синтезу є репрезентативними і не мають на увазі обмеження. Рацемічні сполуки можна збагачувати енантіомерно за допомогою хірального, препаративного, НРХ або ВЕРХ розділення. Змінна А позначає атом вуглецю, азоту або сірки, який може бути таким самим або відмінним в іншому випадку змінної А. Змінна Х позначає атом хлору, брому або йоду, який може бути таким самим або відмінним в іншому випадку змінної Х. Змінна Z позначає атом азоту або групу С-Н або С-F, які можуть бути такими самими або відмінними в іншому випадку змінної Z.

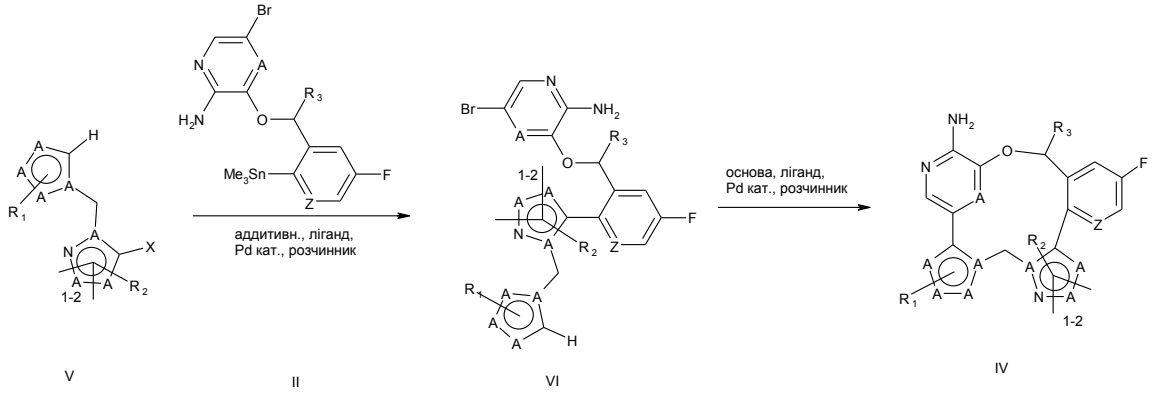
Спосіб А



I II III IV

Можна проводити сполучення полігалогеніду I зі станнаном II, використовуючи умови сполучення Стілле, для отримання сполук типу III. Для полегшення цієї реакції можна необов'язково застосовувати різні присадки, включаючи (але не обмежуючись цим) LiCl або CuI. Внутрішньомолекулярне закриття кільця полігалогеніду III можна здійснювати, використовуючи умови двоетапного однореакторного борилювання/перехресного сполучення Сузукі, для одержання сполук типу IV.

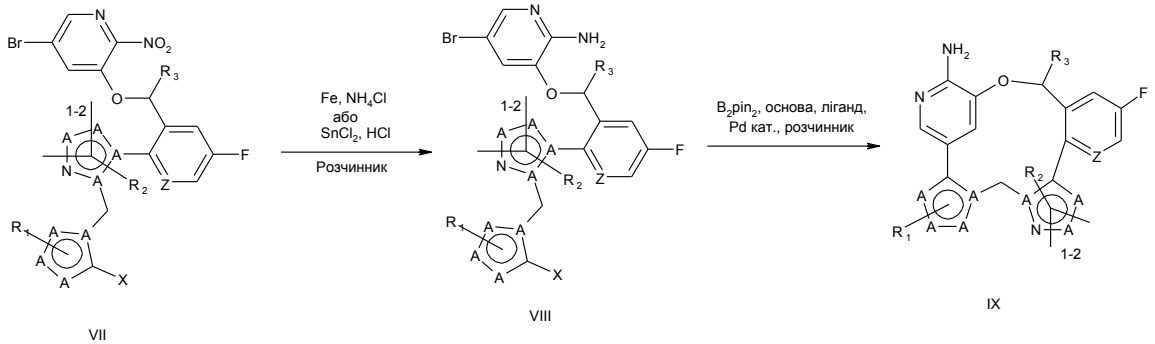
Спосіб B



V II VI IV

Можна проводити сполучення галогеніду V зі станнаном II, використовуючи умови сполучення Стілле, для отримання сполук типу VI. Для полегшення цієї реакції можна необов'язково застосовувати різні присадки, включаючи (але не обмежуючись цим) LiCl або CuI. Внутрішньомолекулярне закриття кільця галогеніду VI можна здійснювати, використовуючи умови перехресного сполучення із вставкою C-H, для одержання сполук типу IV. Ацетат калію або півалат калію є ефективними основами для етапу макроциклізації.

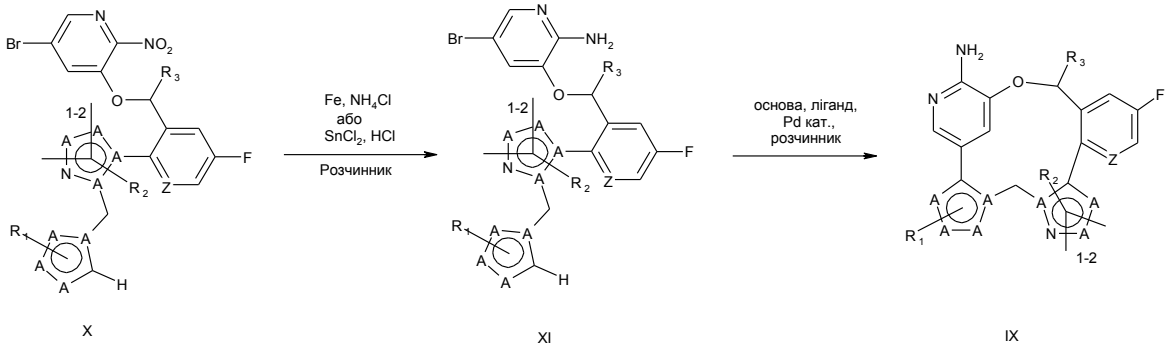
Спосіб C



VII VIII IX

Нітропіридин VII можна відновлювати, використовуючи Fe-металеві умови, для отримання амінопіридинів типу VIII. У випадках, коли субстрат містить фрагмент ізоксазолу, вихід можна підвищувати, використовуючи натомість умови SnCl2. Внутрішньомолекулярне закриття кільця VIII можна здійснювати, використовуючи умови двоетапного однореакторного борилювання/перехресного сполучення Сузукі, для одержання сполук типу IX.

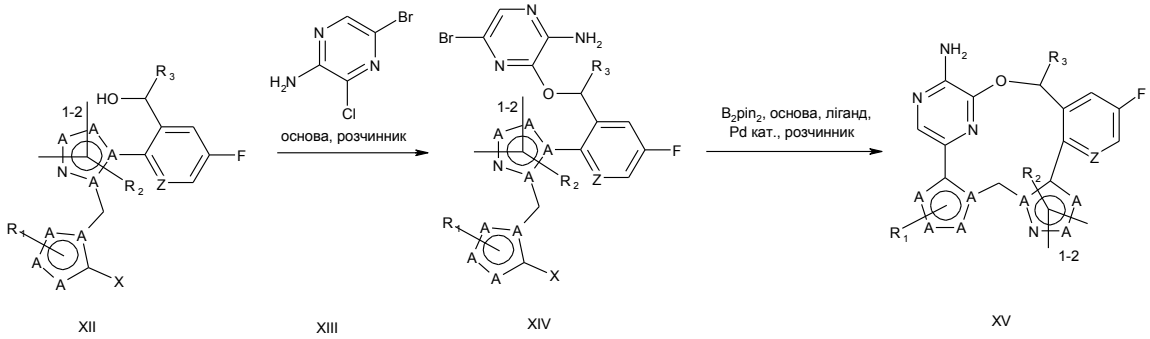
Спосіб D



X XI IX

Нітропіридин X можна відновлювати, використовуючи Fe-металеві умови, для отримання амінопіридинів типу XI. У випадках, коли субстрат містить фрагмент ізоксазолу, вихід можна підвищувати, використовуючи натомість умови SnCl2. Внутрішньомолекулярне закриття кільця XI можна здійснювати, використовуючи умови перехресного сполучення із вставкою C-H, для одержання сполук типу IX. Ацетат калію або півалат калію є ефективними основами для етапу макроциклізації.

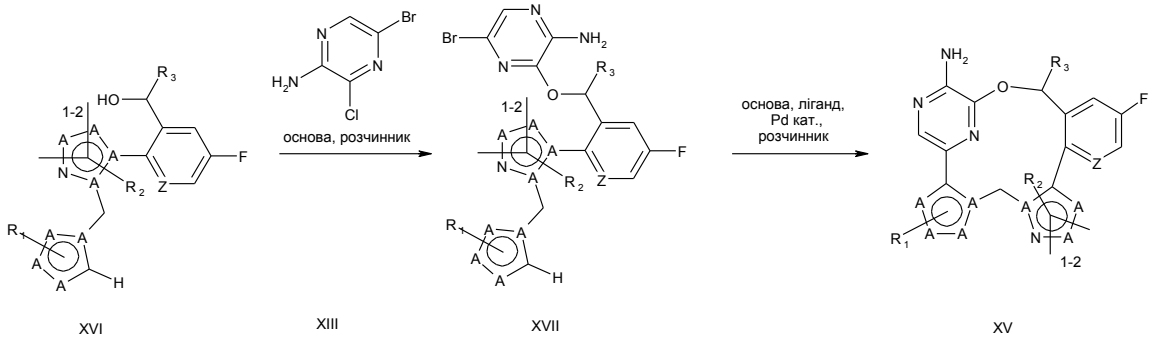
Спосіб E



XII XIII XIV XV

Можна проводити реакцію спирту XII з хлорпіразином XIII, використовуючи умови сполучення SNAr, для утворення етеру XIV. Внутрішньомолекулярне закриття кільця XIV можна здійснювати, використовуючи умови двоетапного однореакторного борилювання/перехресного сполучення Сузукі, для одержання сполук типу XV.

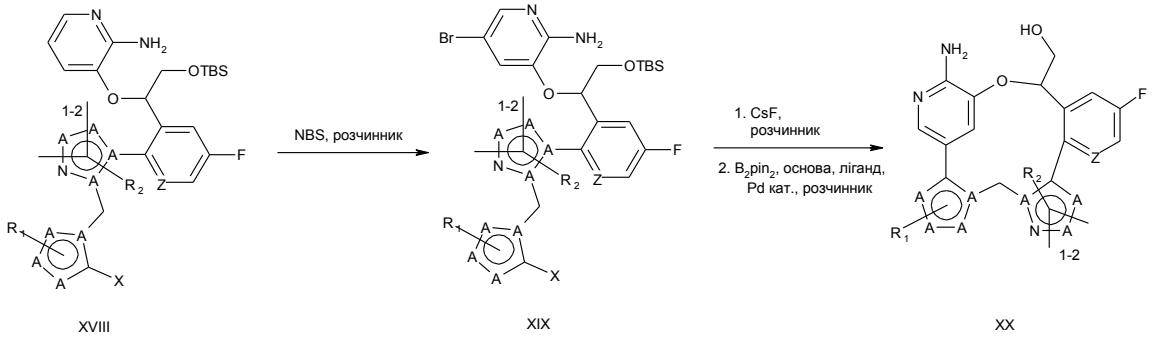
Спосіб F



XVI XIII XVII XV

Можна проводити реакцію спирту XVI з хлорпіразином XIII, використовуючи умови сполучення SNAr, для утворення етеру XVII. Внутрішньомолекулярне закриття кільця XVII можна здійснювати, використовуючи умови перехресного сполучення із вставкою C-H, для одержання сполук типу XV. Ацетат калію або півалат калію є ефективними основами для етапу макроциклізації.

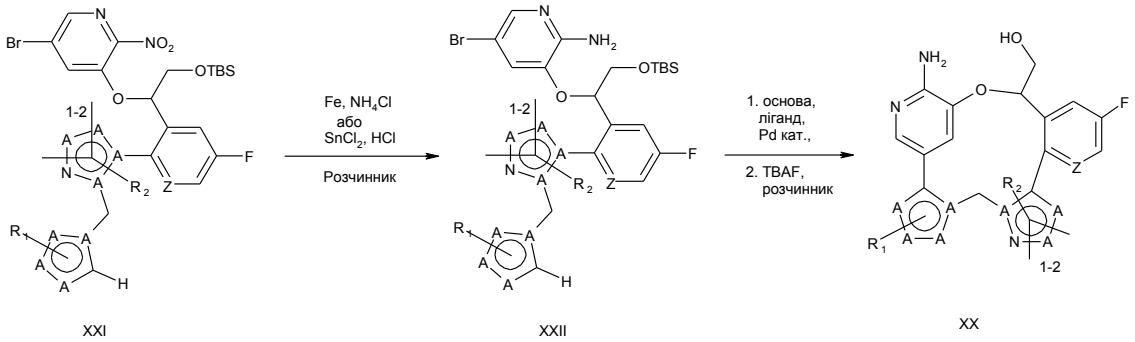
Спосіб G



XVIII XIX XX

Амінопіридин XVIII можна бромувати відповідним бромуючим реагентом для отримання броміду XIX. Десилілювання XIX з використанням відповідного джерела іонів фтору з подальшим внутрішньомолекулярним закриттям кільця з використанням умов двоетапного однореакторного борилювання/перехресного сполучення Сузукі може дати сполуки типу XX.

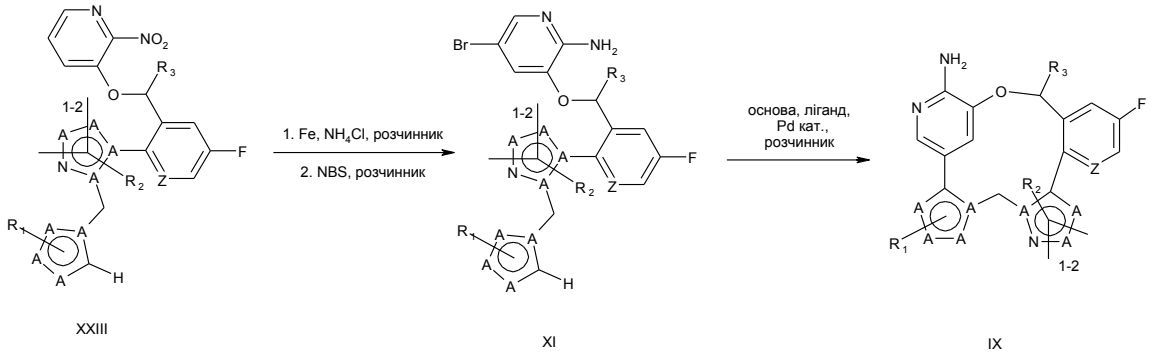
Спосіб H



XXI XXII XX

Нітропіридин XXI можна відновлювати, використовуючи Fe-металеві умови, для отримання амінопіридинів типу XXII. У випадках, коли субстрат містить фрагмент ізоксазолу, вихід можна підвищувати, використовуючи натомість умови SnCl2. Внутрішньомолекулярне закриття кільця XXII з використанням умов перехресного сполучення із вставкою C-H з подальшим десилілюванням ТБАФ дає сполуки типу XX. Ацетат калію або півалат калію є ефективними основами для етапу макроциклізації.

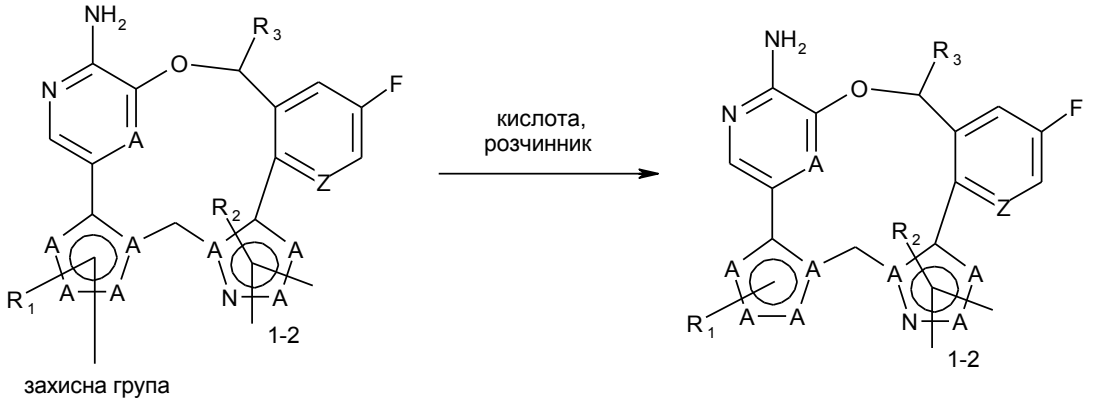
Спосіб I



XXIII XI IX

Нітропіридин XXIII можна перетворювати на сполуку XI шляхом відновлення з використанням Fe-металевих умов з подальшим бромуванням відповідним бромуючим реагентом. Внутрішньомолекулярне закриття кільця XI можна здійснювати, використовуючи умови перехресного сполучення із вставкою C-H, для одержання сполук типу IX. Ацетат калію або півалат калію є ефективними основами для етапу макроциклізації.

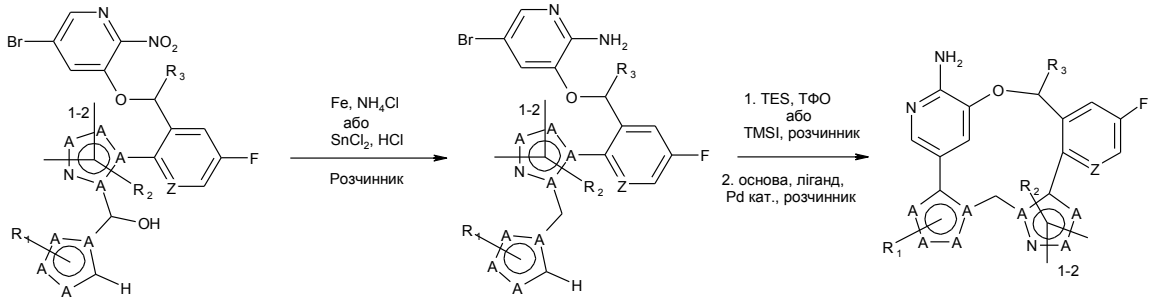
Спосіб J



XXIV IV

Зі сполук типу XXIV можна знімати захист для отримання сполук типу IV шляхом обробки відповідною кислотою у розчині (наприклад, ТФО або HCl). Захисні групи, придатні для цього способу, включають, але не обмежуються цим, групи метоксиметилу, 2-(триметилсиліл)етоксиметилу, тетрагідропіранілу та п-метоксибензилу.

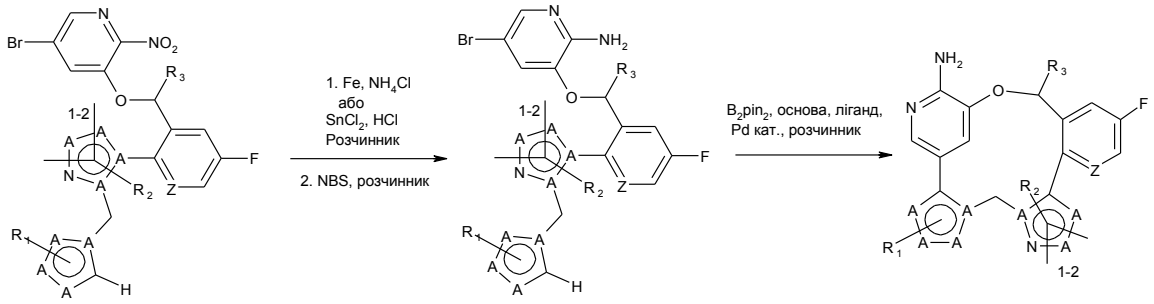
Спосіб K



XXV XI IX

Нітропіридин XXV можна відновлювати, використовуючи Fe-металеві умови, для отримання амінопіридинів типу XI. У випадках, коли субстрат містить фрагмент ізоксазолу, вихід можна підвищувати, використовуючи натомість умови SnCl2. Внутрішньомолекулярне закриття кільця XI можна здійснювати, використовуючи умови перехресного сполучення із вставкою C-H, для одержання сполук типу IX. Ацетат калію або півалат калію є ефективними основами для етапу макроциклізації.

Спосіб L

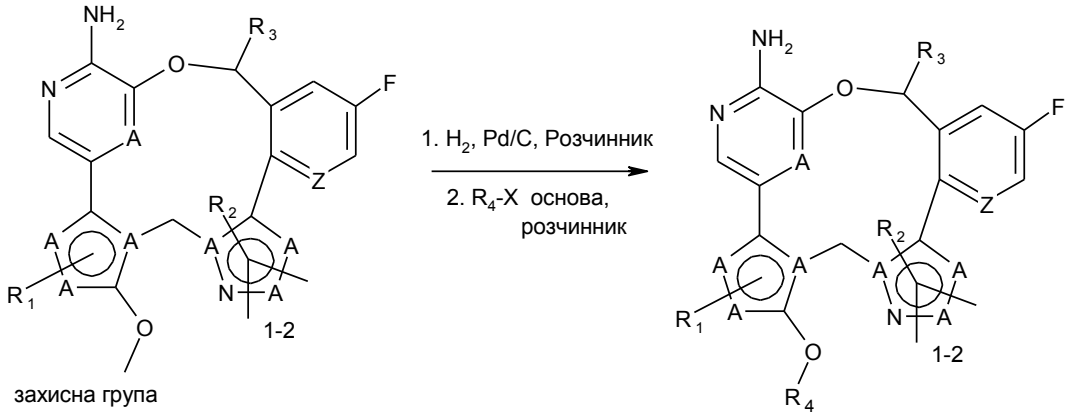


X XXVI IX

Нітропіридин X можна відновлювати, використовуючи метал залізо, а потім бромувати NBS для отримання амінопіридинів типу XXVI. У випадках, коли субстрат містить фрагмент ізоксазолу, вихід можна підвищувати, використовуючи замість заліза відновлювальні умови SnCl2. Внутрішньомолекулярне закриття кільця XXVI можна здійснювати, використовуючи

умови двоетапного однореакторного борилювання/перехресного сполучення Сузукі, для одержання сполук типу IX.

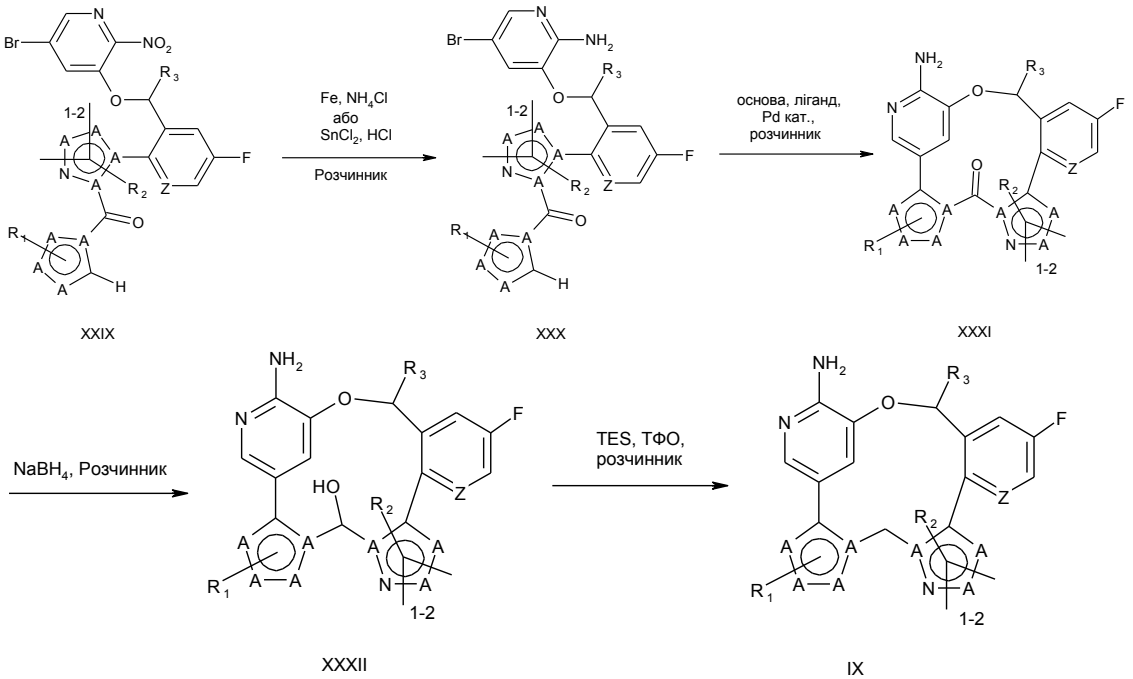
Спосіб M



XXVII XXVIII

Зі сполук типу XXVII спочатку можна знімати захист шляхом гідрогенолізу з використанням паладію на вуглеці в атмосфері водню з подальшим алкілуванням отриманої гідроксильної групи алкілгалогенідом (наприклад, метилйодидом) для отримання сполук типу XXVIII. Захисні групи, придатні для цього способу, включають, але не обмежуються цим, групи бензилу та п-метоксибензилу.

Спосіб N



XXIX XXX XXXI XXXII IX

Нітропіридин XXIX можна відновлювати, використовуючи Fe-металеві умови, для отримання амінопіридинів типу XXX. У випадках, коли субстрат містить фрагмент ізоксазолу, вихід можна підвищувати, використовуючи натомість умови SnCl2. Внутрішньомолекулярне закриття кільця XXX можна здійснювати, використовуючи умови перехресного сполучення із вставкою C-H для отримання кетонів типу XXXI. Ацетат калію або півалат калію є ефективними основами для етапу макроциклізації. Відновлення кетону XXXI до спиртів типу XXXII можна здійснювати, використовуючи борогідрид натрію. І нарешті, дезоксигенацію можна проводити, використовуючи триетилсилан та трифтороцтову кислоту, для отримання сполук типу IX.

Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що вихідні матеріали та умови реакцій можна варіювати, послідовність реакцій змінювати та застосовувати додаткові етапи для отримання сполук, охоплених цим винаходом, як показано наведеними нижче прикладами. У деяких випадках для забезпечення деяких із зазначених перетворень може знадобитися захист певних реакційноздатних функціональних груп. У загальному випадку необхідність таких захисних груп, а також умови, необхідні для приєднання та видалення таких груп, будуть очевидними для досвідчених фахівців в органічній хімії. Опис усіх статей та посилань, згаданих у цій заявці, включаючи патенти, включено до цього документу за допомогою посилання.

Отримання сполук за цим винаходом додатково проілюстровано нижченаведеними прикладами, які не слід сприймати як такі, що обмежують обсяг або сутність винаходу конкретними процедурами та описаними в них сполуками.

Аналітичні способи

Дані РХМС отримували, використовуючи один із таких способів:

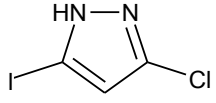
Спосіб РХМС	Подробиці способу
A	Прилад: Agilent1260-6125B Колонка: YMC Triart C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,05 % МК) і B являє собою CH3CN (+ 0,05 % МК) Час прогону: 20 % B (0,1 хв); 20-95 % B (1,4 хв); 95 % B (0,7 хв); 20 % B (0,5 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
B	Прилад: SHIMADZU 2020 Колонка: Inertsustain C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,1 % МК) і B являє собою CH3CN Час прогону: 15 % B (0,6 хв); 15-95 % B (3,2 хв); 95 % B (0,5 хв); 15 % B (0,7 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
C	Прилад: SHIMADZU 2020 Колонка: YMC-Triart C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,1 % МК) і B являє собою CH3CN Час прогону: 20 % B (0,1 хв); 20-95 % B (1,7 хв); 95 % B (0,7 хв); 20 % B (0,4 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
D	Прилад: SHIMADZU 2020 Колонка: YMC-Triart C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,1 % МК) і B являє собою CH3CN Час прогону: 0 % B (0,6 хв); 0-50 % B (3,2 хв); 50 % B (0,5 хв); 0 % B (0,4 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
E	Прилад: SHIMADZU 2020 Колонка: Inertsustain C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,1 % МК) і B являє собою CH3CN Час прогону: 0 % B (0,1 хв); 0-50 % B (1,7 хв); 50 % B (0,7 хв); 0 % B (0,4 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
F	Прилад: SHIMADZU 2020 Колонка: Shim-pack GIST C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,1 % МК) і B являє собою CH3CN Час прогону: 20 % B (0,1 хв); 20-95 % B (1,7 хв); 95 % B (0,7 хв); 20 % B (0,4 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
G	Прилад: SHIMADZU 2020

Спосіб РХМС	Подробиці способу
	Колонка: Shim-pack GIST C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,1 % МК) і B являє собою CH3CN Час прогону: 0 % B (0,6 хв); 0-50 % B (3,2 хв); 50 % B (0,5 хв); 0 % B (0,4 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
H	Прилад: SHIMADZU 2020 Колонка: Inertsil ODS-3 C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,04 % водн. NH3) і B являє собою CH3CN Час прогону: 20 % B (0,1 хв); 20-95 % B (1,7 хв); 95 % B (0,7 хв); 20 % B (0,4 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
I	Прилад: SHIMADZU 2010 Колонка: Shim-pack GIST C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою 10 % CH3CN в H2O+0,05 % МК і B являє собою CH3CN Час прогону: 20–95 % B (1,8 хв); 95 % B (0,9 хв) Швидкість потоку: 2,3 мл/хв Температура колонки: 40 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
J	Прилад: SHIMADZU 2020 Колонка: Inertsil ODS-3 C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,04 % водн. NH3) і B являє собою CH3CN Час прогону: 15 % B (0,6 хв); 15-95 % B (3,2 хв); 95 % B (0,5 хв); 15 % B (0,4 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
K	Прилад: SHIMADZU 2020 Колонка: Kromasil EternityXT C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,1 % МК) і B являє собою CH3CN Час прогону: 20 % B (0,1 хв); 20-95 % B (1,7 хв); 95 % B (0,7 хв); 20 % B (0,4 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
L	Прилад: SHIMADZU 2020 Колонка: YMC Triart C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,1 % МК) і B являє собою CH3CN Час прогону: 15 % B (0,6 хв); 15-95 % B (3,2 хв); 95 % B (0,5 хв); 15 % B (0,4 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм
M	Прилад: SHIMADZU 2020 Колонка: Shim-pack GIST C18, 50×4,6 мм, 5 мкм Рухома фаза: A являє собою H2O (+ 0,05 % МК) і B являє собою CH3CN Час прогону: 0 % B (0,6 хв); 0-70 % B (3,2 хв); 70 % B (0,5 хв); 0 % B (0,4 хв) Швидкість потоку: 2,5 мл/хв Температура колонки: 35 °C Довжина хвилі: 220 нм/254 нм

Приклади синтезу

Синтез 3-хлор-5-йод-1H-піразолу

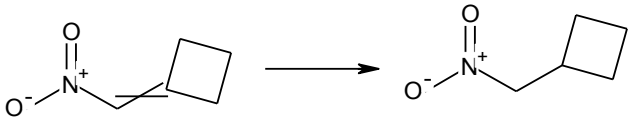
Проміжні сполуки



В атмосфері азоту в розчин 3-хлор-N, N-диметил-1H-піразол-1-сульфонаміду (1,90 г, 9,06 ммоль) в ТГФ (40 мл) краплями додавали н-бутиллітій (4,35 мл, 10,9 ммоль) при -78 °C. Утворювався щільний осад, розчин залишали перемішуватися протягом 30 хв після додавання. В суспензію, що перемішується, краплями додавали розчин 1-йодопіролідин-2,5-діону (2,24 г, 9,97 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °C. Через 1 годину отриманий прозорий розчин нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили насич. NH4Cl при 0 °C та екстрагували ДХМ (3 × 50 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (30 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 3-хлор-5-йод-N, N-диметил-1H-піразол-1-сульфонаміду (3,0 г, вихід: 89 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=336 [M+H]+.

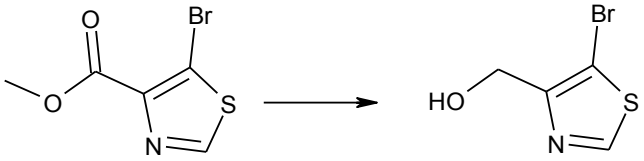
У круглодонній колбі з магнітною мішалкою 3-хлор-5-йод-N, N-диметил-1H-піразол-1-сульфонамід (3,00 г, 8,94 ммоль) в ДХМ (8 мл) охолоджували до 0 °C й обробляли ТФО (8,0 мл, 108 ммоль). Суміш перемішували протягом 1,5 год. Реакційну суміш гасили насич. NaHCO3 та екстрагували ЕА (2 × 50 мл). Екстракти сушили над безводним Na2SO4 і концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного 3-хлор-5-йод-1H-піразолу (2,1 г, вихід: 100 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=229 [M+H]+.

Синтез (нітрометил)циклобутану



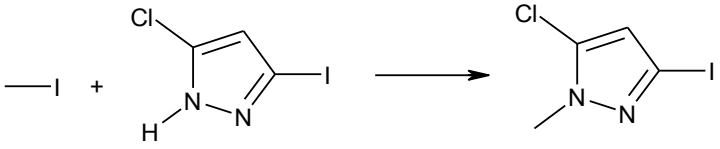
До розчину (нітрометиліден)циклобутану (9,8 г, 86,63 ммоль) в МеОН (50 мл) додавали NaBH4 (4,94 г, 130 ммоль) при 0 °C і перемішували при 0 °C протягом 60 хв. Реакційну суміш гасили додаванням холодної води та фільтрували. Фільтрат розчиняли в EtOAc, один раз промивали водою, один раз сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 та фільтрували. Фільтрат концентрували з отриманням залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→5 % МеОН у ДХМ) з отриманням (нітрометил)циклобутану (4,4 г, 44 % вихід) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС IEP (m/z): 116 [M+H]+.

Синтез (5-бром-1,3-тіазол-4-іл)метанол



У розчин метил 5-бром-1,3-тіазол-4-карбоксилату (5,00 г, 22,5 ммоль) у ТГФ (100 мл) при 0 °C додавали LiBH4 (2,94 г, 135 ммоль). Потім у вищезгаданий розчин краплями додавали МеОН (10 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 16 год. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували ЕА (50 мл x 3). Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над Na2SO4 і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного (5-бром-1,3-тіазол-4-іл)метанолу у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,00 г, 23 % вихід). РХ-МС IEP (m/z): 194 [M+H]+.

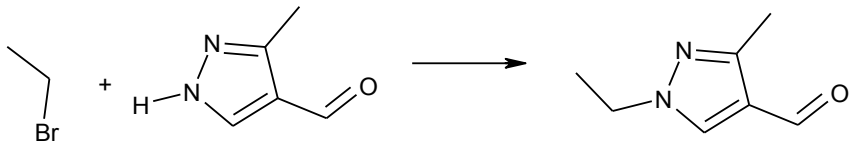
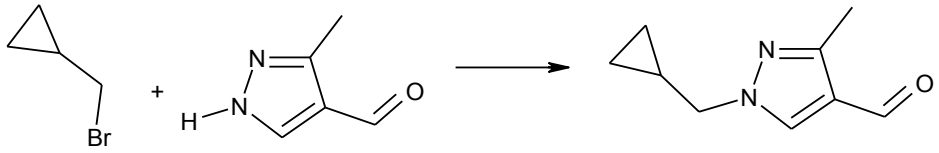
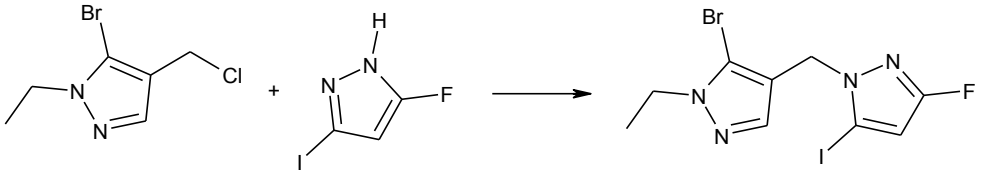
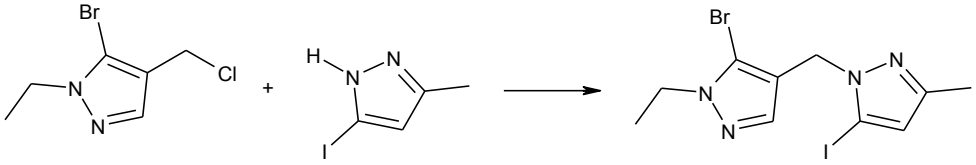
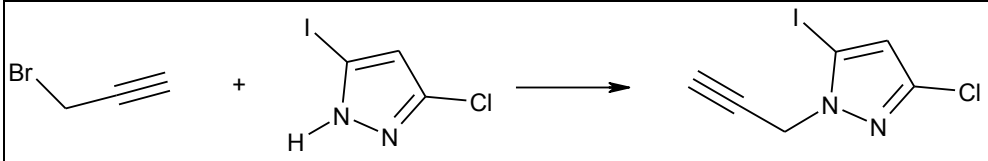
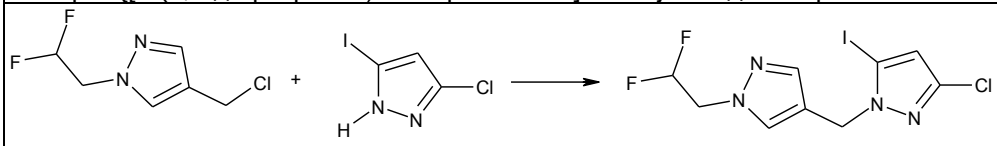
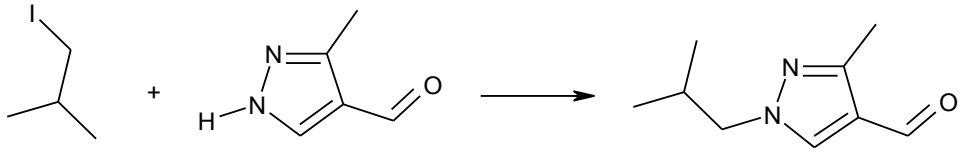
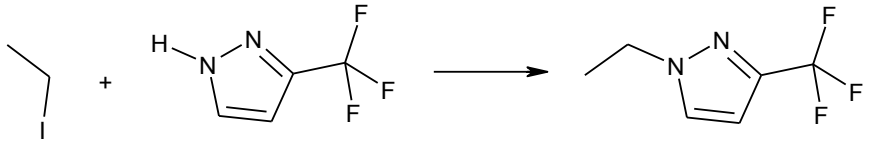
Синтез 5-хлор-3-йод-1-метил-1H-піразолу

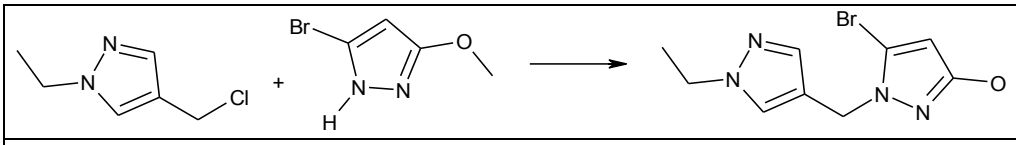
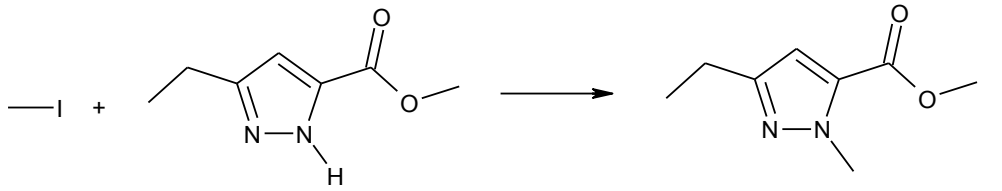


У суміш 5-хлор-3-йод-1H-піразолу (100 мг, 0,440 ммоль) і K2CO3 (121 мг, 0,880 ммоль) в ДМФ (8 мл) додавали метилйодид (0,03 мл, 0,5 ммоль) при 25 °C. Потім суміш перемішували при к. т. протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили крижаною водою, екстрагували двічі в ЕА, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного 5-хлор-3-йод-1-метил-1H-піразолу (100 мг, 94 % вихід) у вигляді жовтої рідини. Цей матеріал можна використовувати як є або додатково очищати за допомогою

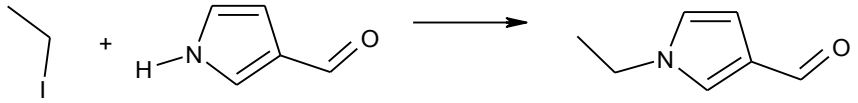
флеш-, високого тиску або надкритичної рідинної хроматографії для розділення можливих регіоізомерів. РХ-МС (IEP) m/z: 243 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-етил-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегід	
	m/z (IEP): 139 [M+H]
1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегід	
	m/z (IEP): 165 [M+H]
5-бром-1-етил-4-((3-фтор-5-йод-1H-піразол-1-іл)метил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 399 [M+H]
5-бром-1-етил-4-((5-йод-3-метил-1H-піразол-1-іл)метил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 395 [M+H]
3-хлор-5-йод-1-(проп-2-ін-1-іл)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 267 [M+H]
3-хлор-1-{[1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл]метил}-5-йод-1H-піразол	
	m/z (IEP): 373 [M+H]
1-ізобутил-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегід	
	m/z (IEP): 167 [M+H]
1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 165 [M+H]
5-бром-1-((1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метокси-1H-піразол	

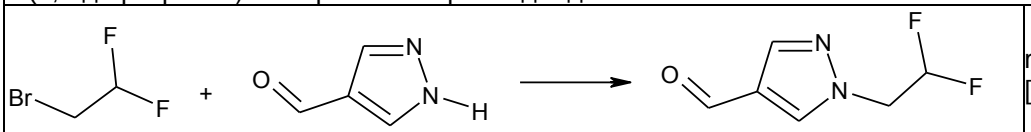
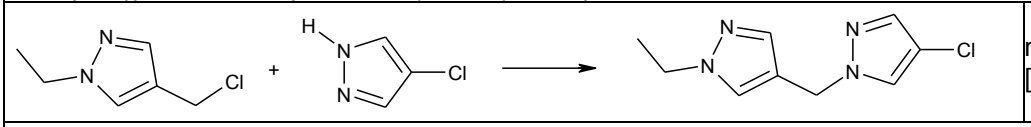
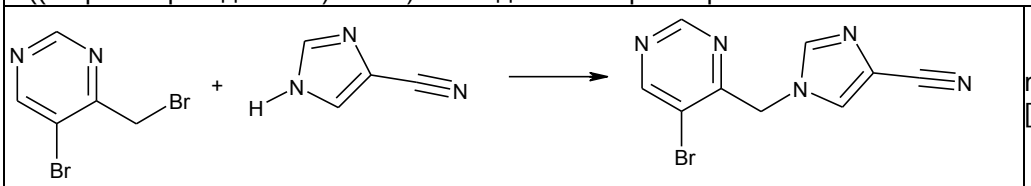
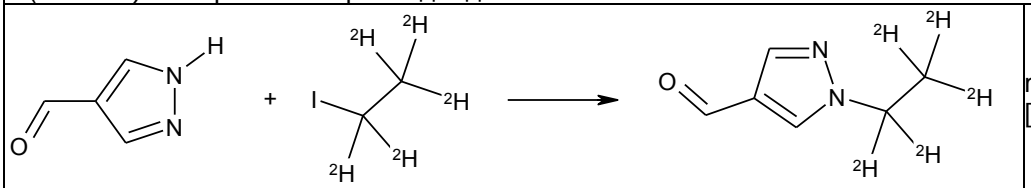
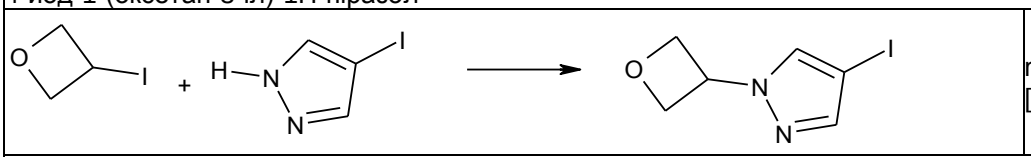
	m/z (IEP): 285 [M+H]
метил 3-етил-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат	
	m/z (IEP): 169 [M+H]

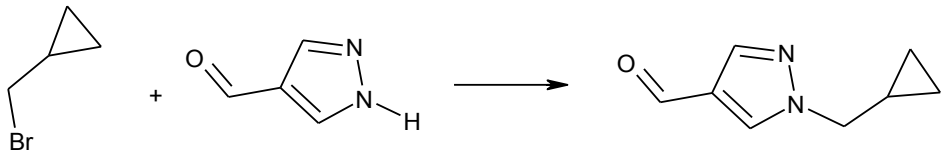
Синтез 1-етил-1H-пірол-3-карбальдегіду



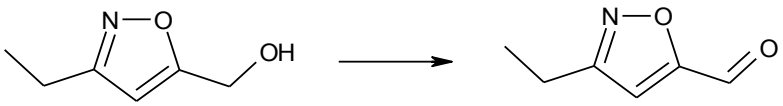
У розчин 1H-пірол-3-карбальдегіду (5,00 г, 52,6 ммоль) в ДМФ (30 мл) додавали K2CO3 (12,4 г, 89,4 ммоль) та йодетан (5,0 мл, 63 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при к. т. протягом 16 годин, фільтрували, а фільтрат розводили етилацетатом (30 мл). Розчин промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0 % → 35 % EA в ПЕ) з отриманням 1-етил-1H-пірол-3-карбальдегіду (4,0 г, 62 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 124,1 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-карбальдегід	
	m/z (IEP): 161 [M+H]
4-хлор-1-((1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 211 [M+H]
1-((5-бромопіримідин-4-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 264 [M+H]
1-(етил-d5)-1H-піразол-4-карбальдегід	
	m/z (IEP): 130 [M+H]
4-йод-1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 251 [M+H]
1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-карбальдегід	

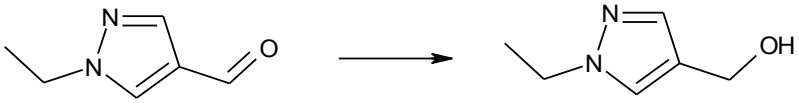
	m/z (IEP): 151 [M+H]

Синтез 3-етилізоксазол-5-карбальдегіду



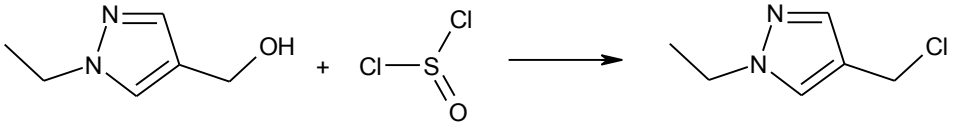
У розчин (3-етилізоксазол-5-іл)метанолу (4,00 г, 31,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) додавали ДМП (16,01 г, 37,75 ммоль) при 0 °С і перемішували суміш при к. т. протягом 1 год. (можна додавати додаткові еквіваленти окислювального агента, щоб гарантувати повне окислення субстратів, що містять множинні спиртові групи). Суміш промивали насич. Na2S2O3 (100 мл) і насич. NaHCO3 (100 мл), сушили над безводним Na2SO4 і концентрували до сухості. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (20 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 3-етилізоксазол-5-карбальдегіду (3,37 г, вихід: 86 %) у вигляді жовтої олії. РХ/МС (IEP): m/z=126 [M+H]+.

Синтез (1-етил-1Н-піразол-4-іл)метанолу



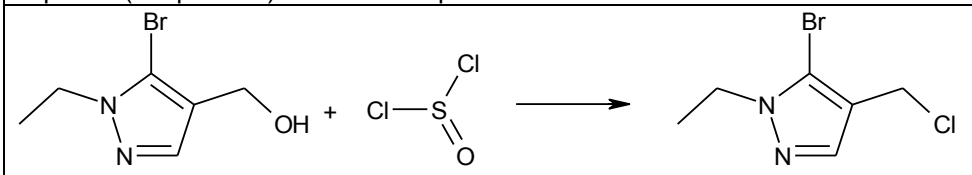
У розчин 1-етил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (2,10 г, 16,9 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали диїзобутилалюмінію гідрид (13,5 мл, 20,3 ммоль) при -78 °С (цей протокол можна модифікувати, щоб уможливити повне відновлення естерів до спиртів, за рахунок збільшення числа еквівалентів відновлюючого агента). Суміш перемішували при -78 °С протягом 0,5 год., потім нагрівали до 25 °С протягом 1 год. Реакційну суміш гасили насич. водн. NH4Cl (5 мл), потім екстрагували EtOAc (15 мл 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (15 мл) і сушили над безводним Na2SO4, потім концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (50→100 % EtOAc у ПЕ) з одержанням (1-етил-1Н-піразол-4-іл)метанолу (480 мг, вихід: 23 %) у вигляді блідо-жовтої олії. РХМС (IEP) m/z: 127 [M+H]+.

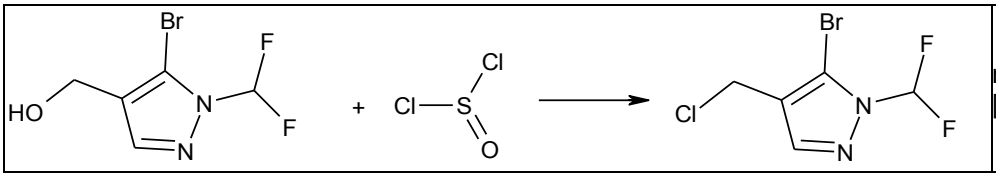
Синтез 4-(хлорметил)-1-етил-1Н-піразолу



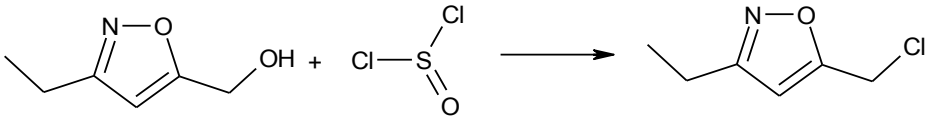
У розчин (1-етил-1Н-піразол-4-іл)метанолу (1,40 г, 11,1 ммоль) у ДХМ (15 мл) при 0 °С краплями додавали SOCl2 (3,96 г, 33,3 ммоль) в атмосфері N2. Після додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. Суміш концентрували насухо з одержанням неочищеного 4-(хлорметил)-1-етил-1Н-піразолу (1,60 г, 100 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 145 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

5-бром-4-(хлорметил)-1-етил-1Н-піразол	
	m/z (IEP): 223 [M+H]
5-бром-4-(хлорметил)-1-(дифторметил)-1Н-піразол	

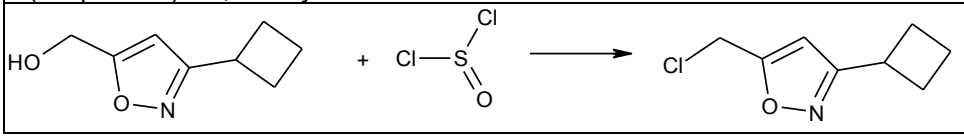
	m/z (IEP): 245 [M+H]

Синтез 5-(хлорметил)-3-етилізоксазолу

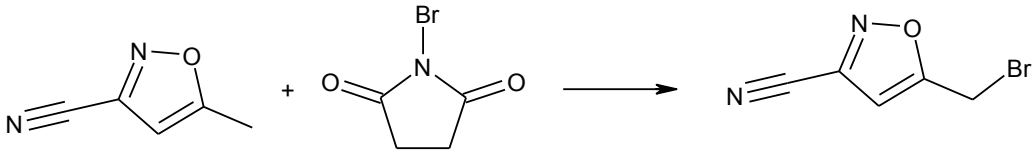


В перемішуваний розчин (3-етил-1,2-оксазол-5-іл)метанолу (4,10 г, 32,3 ммоль) в сухому ДХМ (10 мл) додавали триетиламін (5,8 мл, 42 ммоль) з подальшим додаванням тіонілхлориду (2,8 мл, 39 ммоль) при 0 °С протягом 10 хв. Після додавання реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 5,0 год. в атмосфері N2. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і гасили 10 % водн. NaCl. Потім суміш екстрагували двічі ДХМ, а об'єднані екстракти промивали насич. водн. NaHCO3, сушили над безводним Na2SO4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10→30 % ЕА в ПЕ) з одержанням 5-(хлорметил)-3-етил-1,2-оксазолу (4,20 г, вихід: 90 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 146 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

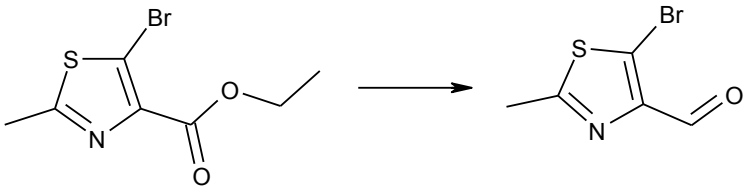
5-(хлорметил)-3-циклобутилізоксазол	
	m/z (IEP): 172 [M+H]

Синтез 5-(бромометил)ізоксазол-3-карбонітрилу



У розчин 5-метилізоксазол-3-карбонітрилу (3,0 г, 28 ммоль) і NBS (3,2 г, 56 ммоль) в ДХЕ (120 мл) додавали АІБН (230 мг, 1,40 ммоль) в атмосфері N2 при 25 °С. Потім одержаний розчин нагрівали до 80 °С і перемішували протягом 16 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розводили ДХМ, промивали насич. розчином NaHCO3 і сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 5-(бромометил)ізоксазол-3-карбонітрилу у вигляді жовтої олії (2,2 г, вихід: 42 %). РХ-МС IEP (m/z): 187 [M+H]+.

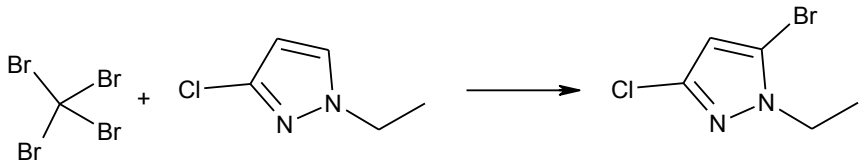
Синтез 5-бром-2-метилпіразол-4-карбальдегіду



У розчин етил 5-бром-2-метилтіазол-4-карбоксилату (4,13 г, 16,5 ммоль) у ТГФ (120 мл) краплями додавали диїзобутилалюмінію гідрид (16,5 мл, 24,8 ммоль, 1,5 М в ТГФ) при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 3 год. Через 3 години реакційну суміш послідовно

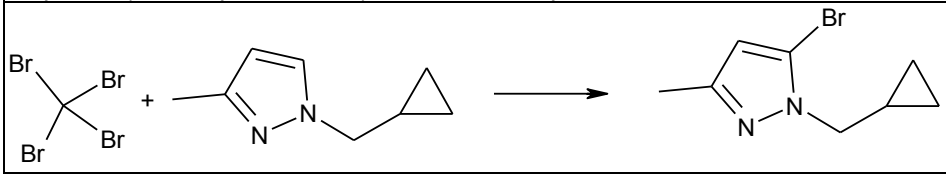
розводили ЕА (50 мл), водою (1,0 мл), водн. розчином NaOH (15 %, 1,0 мл), а потім водою (10 мл) при 0 °С. Після нагрівання до к. т. суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали безводний MgSO4, продовжували перемішування протягом 15 хв, а потім фільтрували суміш для видалення твердих речовин. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного 5-бром-2-метилтіазол-4-карбальдегіду (2,59 г, 76 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 206 [M+H]+.

Синтез 5-бром-3-хлор-1-етил-1Н-піразолу

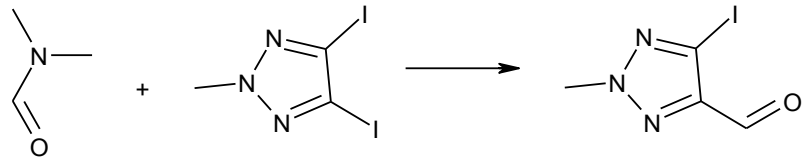


У розчин 3-хлор-1-етил-1Н-піразолу (3,00 г, 23,0 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали n-BuLi (2,5 М у гексанах, 10,1 мл, 25,3 ммоль) при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год. Потім краплями додавали розчин CBr4 (7,6 г, 23 ммоль) у ТГФ (15 мл). Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 години, потім гасили водою (10 мл). Суміш тричі екстрагували ЕА (20 мл). Органічний шар об'єднували, сушили над Na2SO4, концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з елююванням ЕА в ПЕ (0 → 10 %) з отриманням 5-бром-3-хлор-1-етил-1Н-піразолу (3,5 г, 73 %) у вигляді блідо-жовтої олії. РХ/МС (IEP): m/z=209 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

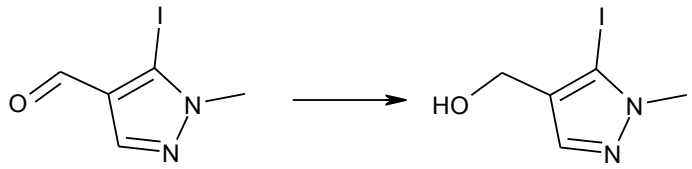
5-бром-1-(циклопропілметил)-3-метил-1Н-піразол	
	m/z (IEP): 215 [M+H]

Синтез 5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбальдегіду



У розчин 4,5-дийод-2-метил-2Н-1,2,3-триазолу (2,5 г, 7,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали н-бутиллітій (2,5 М в гексані, 3,2 мл, 8,2 ммоль) і перемішували при -78 °С протягом 1 год. Потім у суміш додавали ДМФ (0,57 мл, 7,4 ммоль) і перемішували при -78 °С протягом 1 год. Суміш гасили насич. водн. NH4Cl (30 мл) при 0 °С та екстрагували ЕА (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари об'єднували, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ: ЕА=3: 1, об./об.) з отриманням 5-йод-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбальдегіду (1,15 г, 65 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 238 [M+H]+.

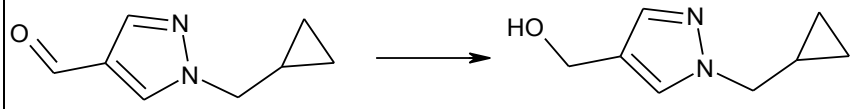
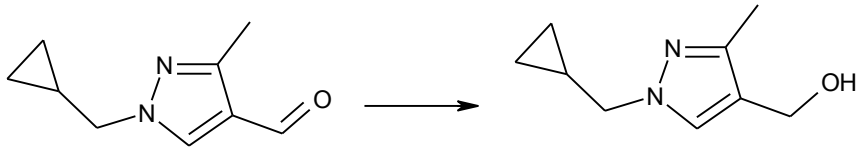
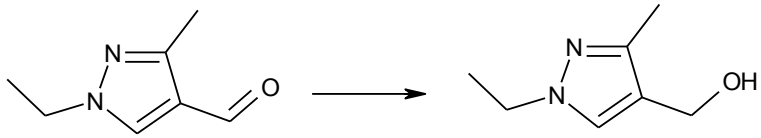
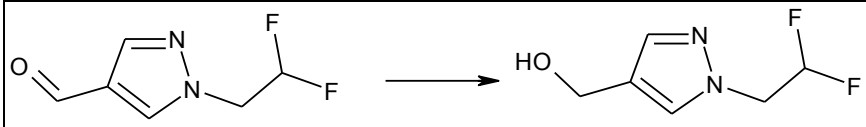
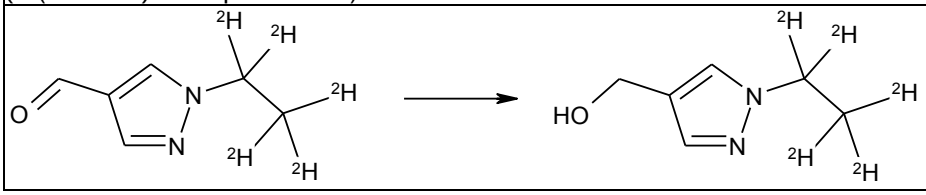
Синтез (5-йод-1-метил-1Н-піразол-4-іл)метанолу



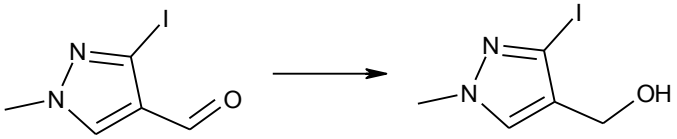
У суміш 5-йод-1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (2,00 г, 8,47 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали NaBH4 (84 мг, 2,5 ммоль) за -10 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 1 год.

Суміш гасили насич. NH4Cl (10 мл) та екстрагували ЕА (60 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (5 % MeOH у ДХМ) з отриманням (5-йод-1-метил-1H-піразол-4-іл)метанолу у вигляді світло-жовтої твердої речовини (840 мг, вихід: 41 %). РХ-МС IEP (m/z): 239 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

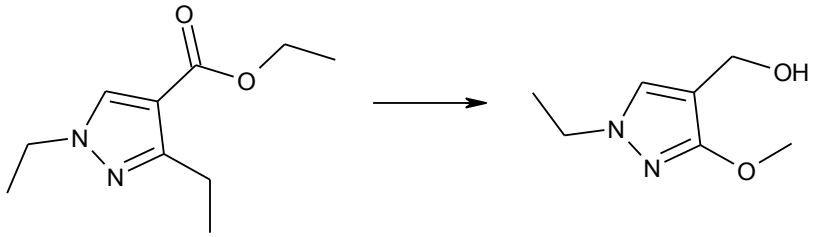
(1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 153 [M+H]
[1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метанол	
	m/z (IEP): 167 [M+H]
(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 141 [M+H]
[1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл]метанол	
	m/z (IEP): 163 [M+H]
(1-(етил-d5)-1H-піразол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 132 [M+H]

Синтез (3-йод-1-метил-1H-піразол-4-іл)метанолу

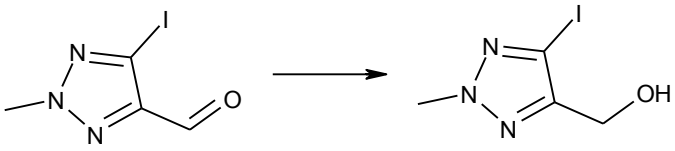


У розчин 3-йод-1-метил-1H-піразол-4-карбальдегіду (2,00 г, 8,47 ммоль) у сухому ТГФ (20 мл) краплями додавали DIBAL-H (1,0 М у толуені, 12 мл, 12 ммоль) при -70 °C (можна використовувати додаткові еквіваленти відновлюючого агента у випадках, коли необхідне перенесення більш ніж одного гідриду). Суміш перемішували при -70 °C протягом 2 годин перед гасінням насич. водн. NH4Cl. Отриману суміш фільтрували, а фільтраційний осад промивали ТГФ. Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску; залишок розводили ДХМ, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→20 % ЕА в ПЕ) з одержанням (3-йод-1-метил-1H-піразол-4-іл)метанолу (1,6 г, 79 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 239 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

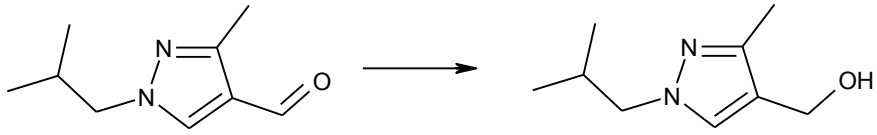
(1-етил-3-метокси-1H-піразол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 157 [M+H]

Синтез (5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу

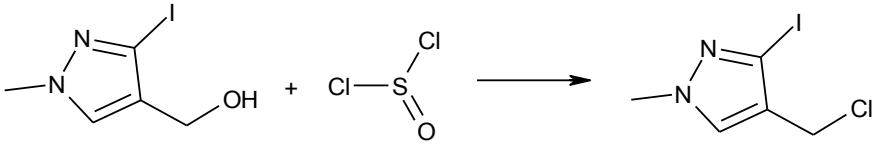


У суміш 5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбальдегіду (1,05 г, 4,40 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали NaBH4 (0,15 г, 4,4 ммоль) і перемішували при 0 °C протягом 1 год. Суміш гасили насич. водн. розчином NH4Cl (30 мл) при 0 °C та екстрагували EA (50 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (ПЕ: EA=1: 1, об./об.) з отриманням (5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу (960 мг, 91 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 240 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

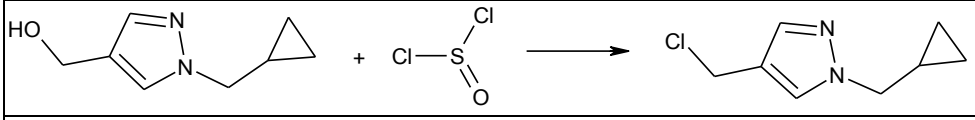
(1-ізобутил-3-метил-1H-піразол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 169 [M+H]

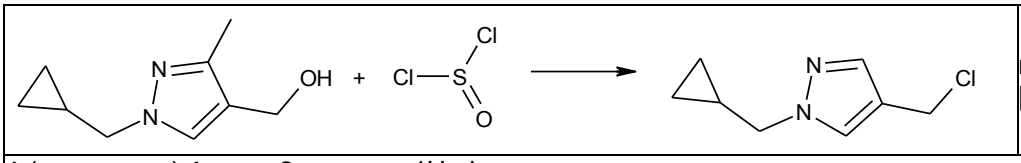
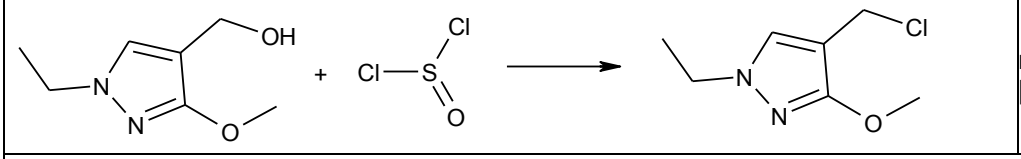
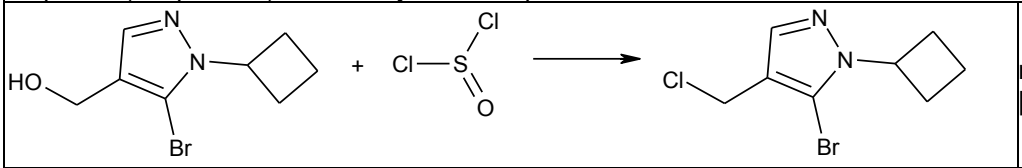
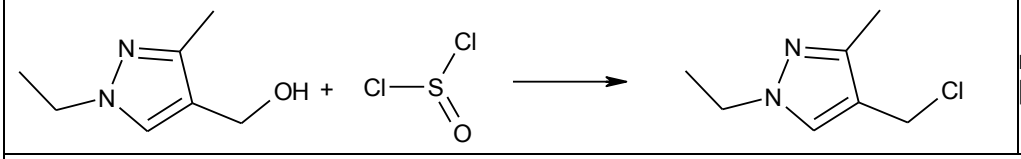
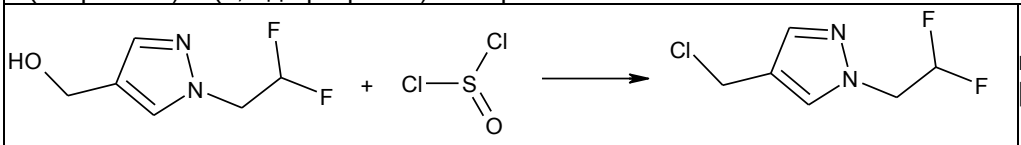
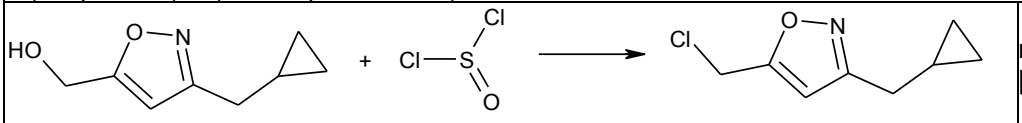
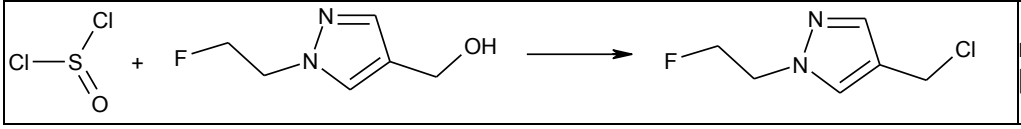
Синтез 4-(хлорметил)-3-йодо-1-метил-1H-піразолу



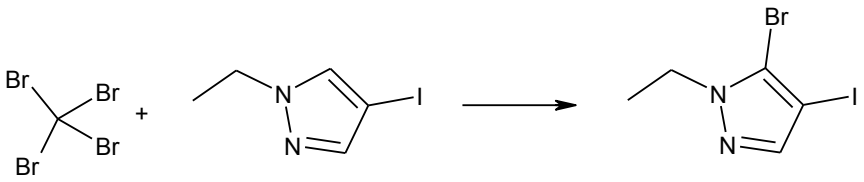
У розчин (3-йод-1-метил-1H-піразол-4-іл)метанолу (1,00 г, 4,20 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали тіонілхлорид (0,90 мл, 13 ммоль) при 0 °C. Після додавання суміш перемішували при к. т. протягом 3 годин, а потім концентрували з отриманням неочищеного 4-(хлорметил)-3-йод-1-метил-1H-піразолу (1,0 г, 93 %) у вигляді жовтої олії. РХМС (IEP): m/z=257 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

4-(хлорметил)-1-(циклопропілметил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 171 [M+H]
4-(хлорметил)-1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол	

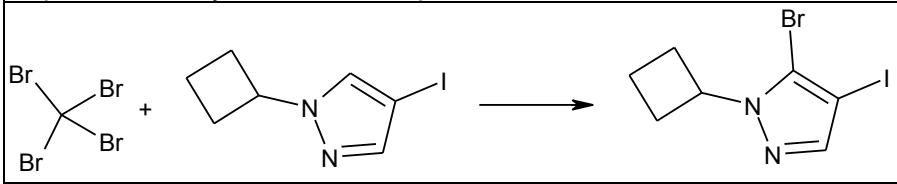
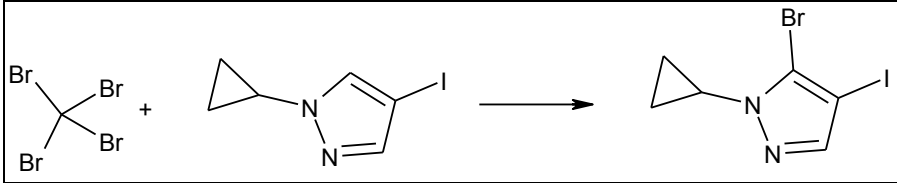
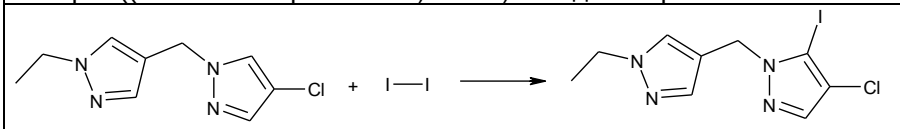
	m/z (IEP): 185 [M+H]
4-(хлорметил)-1-етил-3-метокси-1H-піразол	
	m/z (IEP): 175 [M+H]
5-бром-4-(хлорметил)-1-циклобутил-1H-піразол	
	m/z (IEP): 249 [M+H]
4-(хлорметил)-1-етил-3-метил-1H-піразол	
	m/z (IEP): 159 [M+H]
4-(хлорметил)-1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 181 [M+H]
5-(хлорметил)-3-(циклопропілметил)ізоксазол	
	m/z (IEP): 172 [M+H]
4-(хлорметил)-1-(2-фторетил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 163 [M+H]

Синтез 5-бром-1-етил-4-йод-1H-піразолу

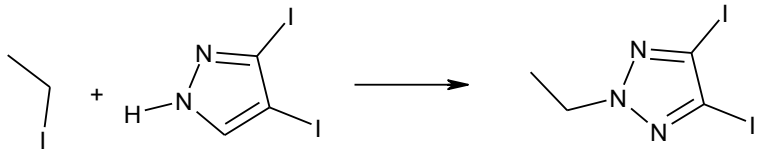


У розчин 1-етил-4-йод-1H-піразолу (105,0 г, 425,6 ммоль) у ТГФ (900 мл) при -78 °C краплями додавали ДАЛ (2,0 М у суміші гептан/ТГФ/етилбензол, 212,8 мл, 425,6 ммоль) в атмосфері N2 протягом 1 год. Після додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 0,5 год., а потім краплями додавали розчин тетрабромометану (148,0 г, 445,0 ммоль) у ТГФ (50 мл) протягом 0,5 год. Отриману суміш перемішували при -78 °C протягом 1 год. Реакційну колбу переносили на льодяну баню, а суміш гасили насич. водн. розчином NH4Cl (200 мл). Водну фазу екстрагували двічі ДХМ (250 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і фільтрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (2 % EtOAc у ПЕ) з одержанням цільового продукту у вигляді коричневої твердої речовини (90 г, вихід: 70 %). РХ-МС IEP (m/z): 301 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

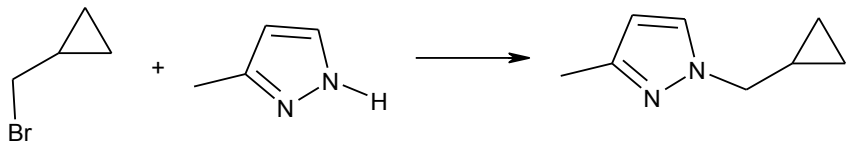
5-бром-1-циклобутил-4-йод-1H-піразол	
	m/z (IEP): 327 [M+H]
5-бром-1-циклопропіл-4-йод-1H-піразол	
	m/z (IEP): 313 [M+H]
4-хлор-1-((1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-1H-піразол	
	m/z (IEP): 337 [M+H]

Синтез 2-етил-4,5-дийод-2H-1,2,3-триазолу



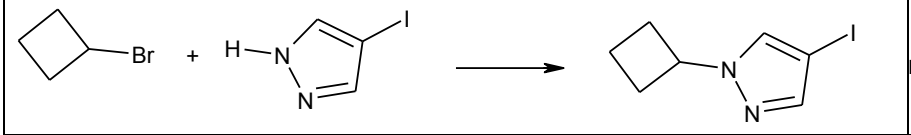
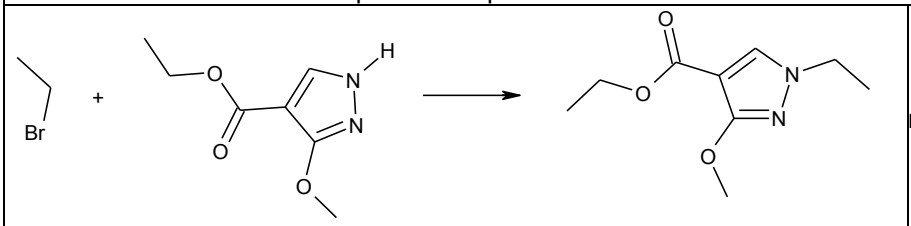
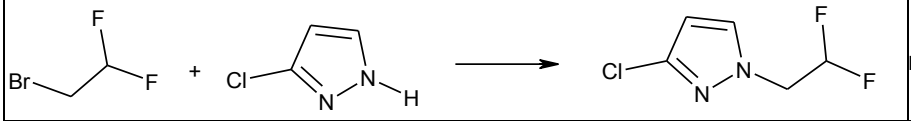
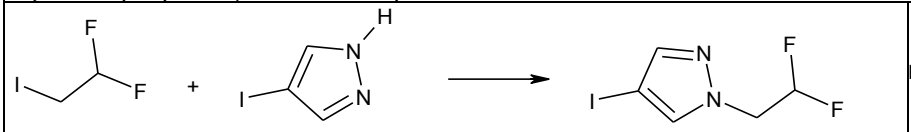
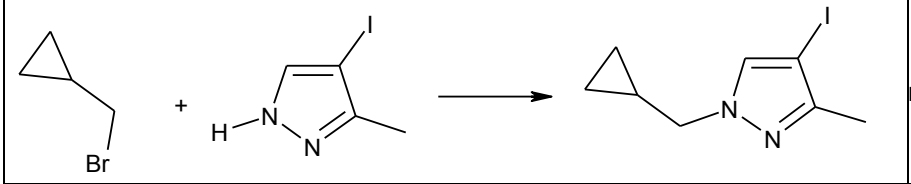
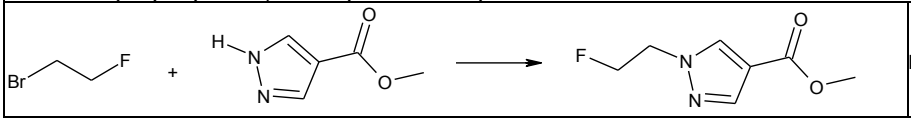
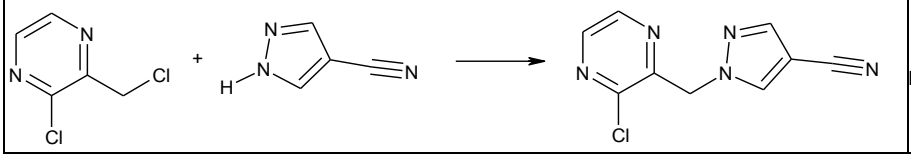
У розчин 4,5-дийод-2H-1,2,3-триазолу (50 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали NaH (14 мг, 0,36 ммоль, 60 % в мінеральній олії) при 0 °C. Потім додавали йодетан (2,94 г, 0,890 ммоль) і суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційну суміш гасили H2O (5 мл) при 0 °C, потім екстрагували EtOAc (15 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (15 мл), сушили над безводним Na2SO4, потім концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→25 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 2-етил-4,5-дийод-2H-1,2,3-триазолу (1,47 г, вихід: 68 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 350 [M+H]+.

Синтез 1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразолу

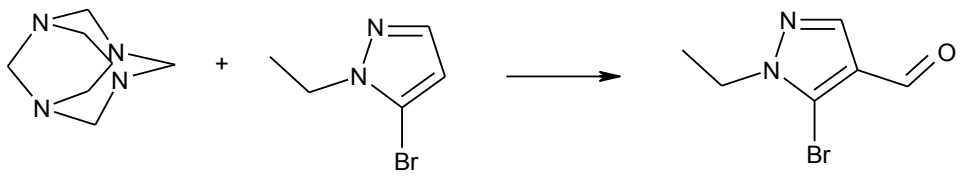


Суміш 3-метил-1H-піразол (5,90 мл, 73,1 ммоль), (бромометил)циклопропану (7,90 мл, 80,4 ммоль) та K2CO3 (20,20 г, 146,2 ммоль) у ДМФ (100 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. У реакційну суміш додавали воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з отриманням 1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразолу (6,00 г, 60 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 137 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-циклобутил-4-йод-1H-піразол	
	m/z (IEP): 249 [M+H]
етил 1-етил-3-метокси-1H-піразол-4-карбоксилат	
	m/z (IEP): 199 [M+H]
3-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 167 [M+H]
1-(2,2-дифторетил)-4-йод-1H-піразол	
	m/z (IEP): 259 [M+H]
1-(циклопропілметил)-4-йодо-3-метил-1H-піразол	
	m/z (IEP): 263 [M+H]
метил 1-(2-фторетил)-1H-піразол-4-карбоксилат	
	m/z (IEP): 173 [M+H]
1-((3-хлорпіразин-2-іл)метил)-1H-піразол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 220 [M+H]

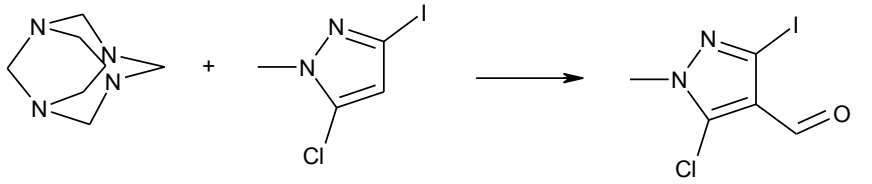
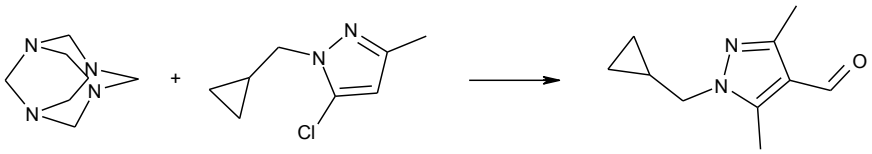
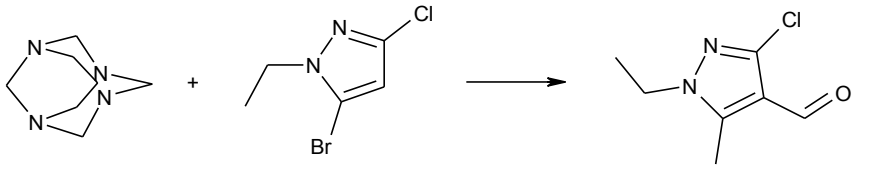
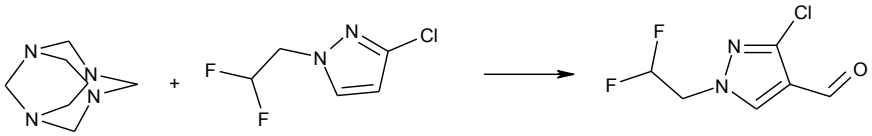
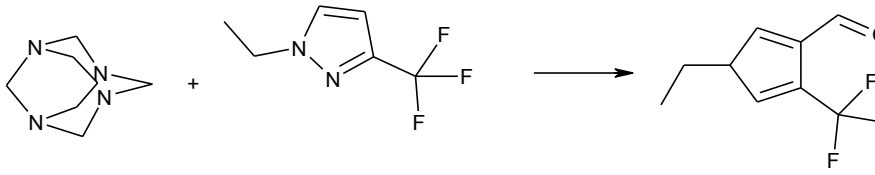
Синтез 5-бром-1-етил-1H-піразол-4-карбальдегіду



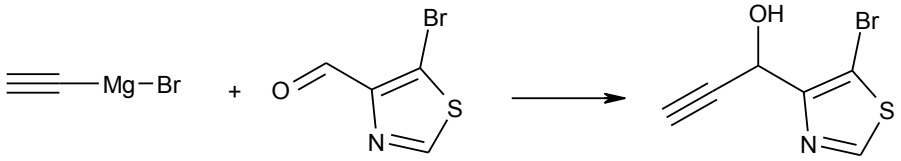
У розчин 5-бром-1-етил-1H-піразолу (100 г, 571 ммоль) у ТФО (700 мл) при 0 °C додавали 1,3,5,7-тетраазаадамантан (120 г, 857 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 °C протягом 16 год. Після охолодження до к. т. суміш концентрували при зниженому тиску для видалення більшої частини ТФО. Залишок розводили ДХМ (600 мл), промивали насич. $NaHCO_3$ і сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc у ПЕ) з отриманням

5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-карбальдегіду у вигляді білої твердої речовини (60 г, вихід: 52 %). РХ-МС IEP (m/z): 203 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

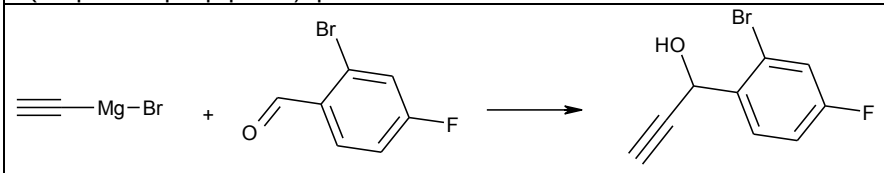
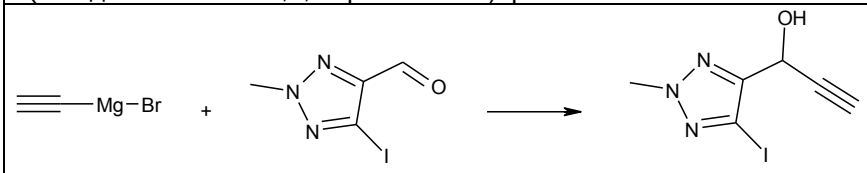
5-хлор-3-йод-(1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід)	
	m/z (IEP): 271 [M+H]
5-бром-1-(циклопропілметил)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід	
	m/z (IEP): 243 [M+H]
5-бром-3-хлор-1-етил-1Н-піразол-4-карбальдегід	
	m/z (IEP): 237 [M+H]
3-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1Н-піразол-4-карбальдегід	
	m/z (IEP): 195 [M+H]
1-етил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбальдегід	
	m/z (IEP): 193 [M+H]

Синтез 1-(5-бром-1,3-тіазол-4-іл)проп-2-ін-1-олу

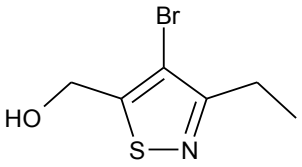


У розчин 5-бром-1,3-тіазол-4-карбальдегіду (1,80 г, 9,37 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали етинілмагнію бромід (28,1 мл, 14,1 ммоль). Суміш перемішували при к. т. протягом ночі, а потім гасили водою. Суміш екстрагували двічі ЕА (100 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з елююванням ЕА в ПЕ (0→30 %) з отриманням 1-(5-бром-1,3-тіазол-4-іл)проп-2-ін-1-олу (1,50 г, 73 %) у вигляді безбарвної олії. РХ/МС (IEP): m/z=218 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-(2-бром-4-фторфеніл)проп-2-ін-1-ол	
	m/z (IEP): 229 [M+H]
1-(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)проп-2-ін-1-ол	
	m/z (IEP): 264 [M+H]

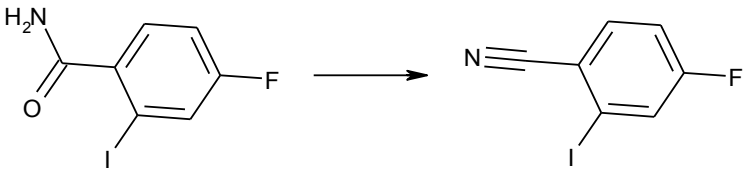
Синтез (4-бром-3-етилізотіазол-5-іл)метанолу



У суміш, що перемішується, 5-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)пент-3-ін-2-ону (5,00 г, 25,5 ммоль) і (амінооксі)сульфонової кислоти (3,20 г, 25,1 ммоль) в H2O (100 мл) за 0 °C. Отриману суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин, а потім додавали NaHCO3 (2,40 г, 28,1 ммоль) та гідросульфід натрію (2,20 г, 38,3 ммоль). Отриману суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Фільтрат екстрагували етилацетатом і промивали сольовим розчином, сушили над Na2SO4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0→20 % етилацетат у петролейному етері) з отриманням (3-етилізотіазол-5-іл)метанолу (1,46 г, 40 % вихід) у вигляді жовтої олії.

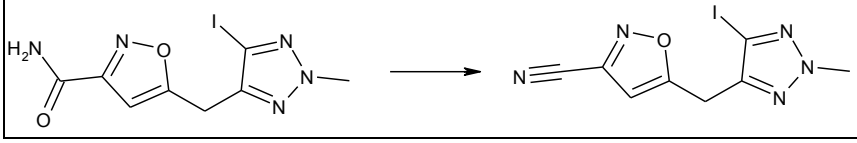
Суміш (3-етилізотіазол-5-іл)метанолу (1,80 г, 12,6 ммоль), диброму (7,00 г, 44,1 ммоль) та ацетату калію (1,96 г, 20,0 ммоль) в AcOH (40 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Отриману суміш гасили Na2S2O3. Розчин підлужували за допомогою NaHCO3 і екстрагували ДХМ, сушили над Na2SO4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою фазової флеш-хроматографії на силікагелі (0→15 % етилацетат у петролейному етері) з отриманням (4-бром-3-етилізотіазол-5-іл)метанолу (2,04 г, 73 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 222 [M+H]+.

Синтез 4-фтор-2-йодбензонітрилу

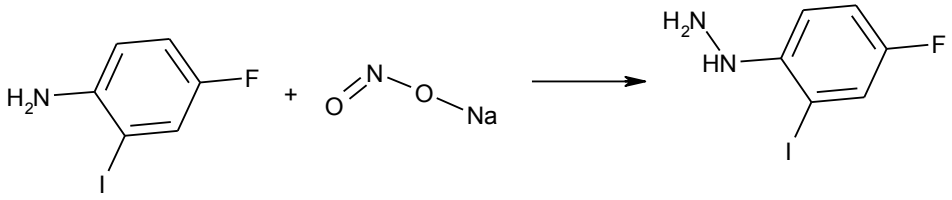


Суміш 4-фтор-2-йодбензаміду (4,00 г, 15,1 ммоль) в тіонілхлориді (30 мл) перемішували при 90 °C протягом 16 год. Суміш концентрували з отриманням неочищеного 4-фтор-2-йодбензонітрилу (2,40 г, 64 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 248 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

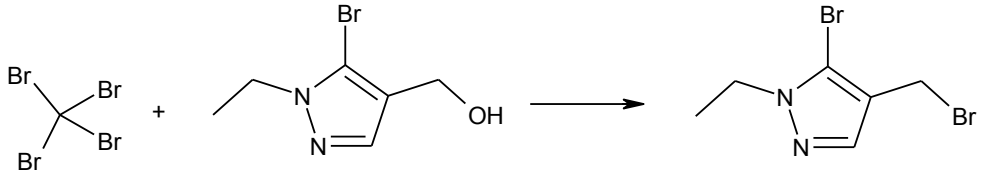
5-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)ізоксазол-3-карбонітрил	
	m/z (IEP): 316 [M+H]

Синтез (4-фтор-2-йодфеніл)гідразину



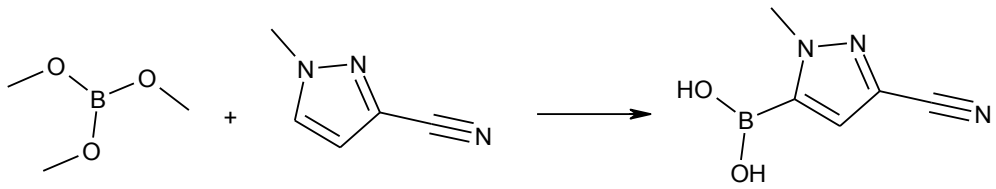
У розчин, що механічно перемішується, 4-фтор-2-йоданіліну (5,0 г, 21 ммоль) в AcOH (10 мл) повільно додавали конц. HCl (40 мл). Розчин швидко перетворювався на густу суспензію. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °C на льодяній бані і повільно краплями обробляли розчином нітриту натрію (1,63 г, 23,6 ммоль) у воді (8 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім повільно додавали розчин SnCl2 (8,46 г, 44,5 ммоль) у конц. HCl (8 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до к. т. протягом 2 год. Суспензію фільтрували, промивали водою і сушили у вакуумі з отриманням неочищеного (4-фтор-2-йодфеніл)гідразину гідрохлориду (4,1 г, вихід: 77 %) у вигляді сірої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 253 [M+H]+.

Синтез 5-бром-4-(бромометил)-1-етил-1H-піразолу



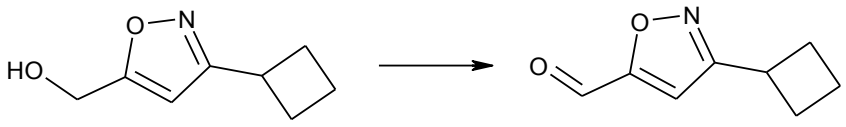
В перемішуваний розчин (5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метанолу (4,00 г, 19,5 ммоль) і трифенілфосфіну (6,14 г, 23,4 ммоль) в сухому ДХМ (50 мл) краплями додавали розчин тетрабромометану (7,76 г, 23,4 ммоль) у ДХМ при 0 °C. Після додавання реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, а залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: ПЕ/EtOAc, від 50/1 до 10/1) з отриманням 5-бром-4-(бромометил)-1-етил-1H-піразолу (3,0 г, 57 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 267 [M+H]+.

Синтез (3-ціано-1-метил-1H-піразол-5-іл)боронової кислоти



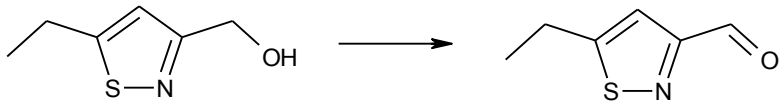
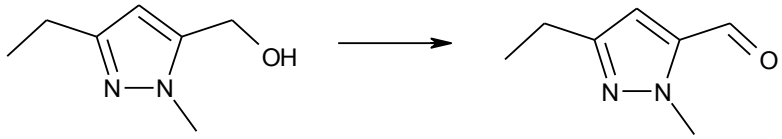
У розчин 1-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу (1,0 г, 9,3 ммоль) у ТГФ (15 мл) краплями додавали ДАЛ (2 М у ТГФ, 4,7 мл, 9,3 ммоль) в атмосфері N2 при -78 °C. Після перемішування протягом 0,5 год. при -78 °C краплями додавали триметилборат (1,9 г, 19 ммоль) в ТГФ (2 мл). Після перемішування при -78 °C протягом 1 години реакцію гасили насич. водн. хлоридом амонію. Реакційну суміш розводили EtOAc і спочатку промивали H2O, а потім сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→80 % EtOAc у ПЕ) з одержанням (3-ціано-1-метил-1H-піразол-5-іл)боронової кислоти (800 мг, 57 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 152 [M+H]+.

Синтез 3-циклобутил-1,2-оксазол-5-карбальдегіду

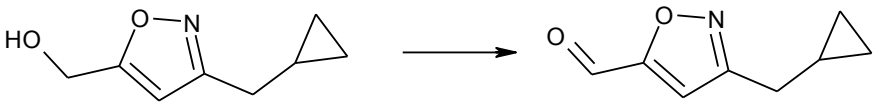


До розчину (3-циклобутил-1,2-оксазол-5-іл)метанолу (500 мг, 3,26 ммоль) в ДХМ (100 мл) додавали MnO_2 (2,80 г, 32,64 ммоль). Суміш перемішували при к. т. протягом ночі, а потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель з елююванням 0→15 % ЕА в ПЕ) з отриманням 3-циклобутил-1,2-оксазол-5-карбальдегіду (260 мг, 53 %) у вигляді безбарвної олії. РХ/МС (IEP): m/z=152 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

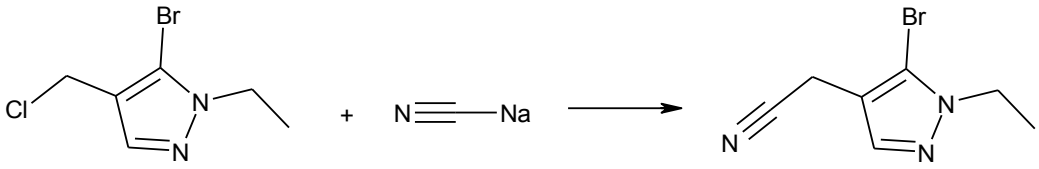
5-етилізотіазол-3-карбальдегід	
	m/z (IEP): 142 [M+H]
3-етил-1-метил-1H-піразол-5-карбальдегід	
	m/z (IEP): 139 [M+H]

Синтез 3-(циклопропілметил)ізоксазол-5-карбальдегіду



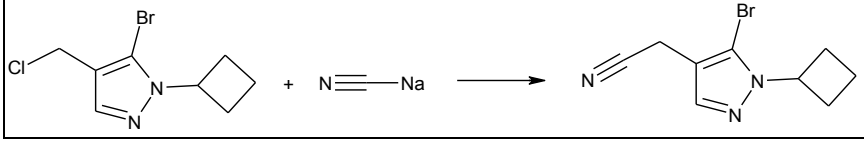
У розчин [3-(циклопропілметил)-1,2-оксазол-5-іл]метанолу (1,10 г, 7,18 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали перйодинан Десса - Мартіна (3,65 г, 8,62 ммоль) за 0 °С. Після перемішування при 0 °С протягом 2 годин реакційну суміш розводили насич. водн. розчином Na_2CO_3 (20 мл) та ДХМ (10 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→25 % ЕА в ПЕ, об./об.) з отриманням 3-(циклопропілметил)-1,2-оксазол-5-карбальдегіду (0,90 г, 83 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 152 [M+H]+.

Синтез 2-(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)ацетонітрилу

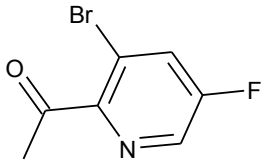


У розчин 5-бром-4-(хлорметил)-1-етил-1H-піразолу (5,00 г, 22,4 ммоль) в ДМСО (50 мл) додавали NaCN (2,20 г, 44,7 ммоль) при 25 °С. Після перемішування при 25 °С протягом 2 год., суміш обробляли EtOAc і H_2O. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (20 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 2-(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)ацетонітрилу (4,5 г, вихід: 94 %) у вигляді блідо-жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 214 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

2-(5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)ацетонітрил	
	m/z (IEP): 240 [M+H]

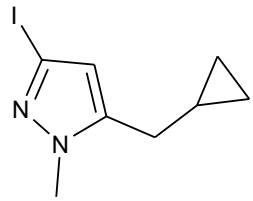
Синтез 1-(3-бром-5-фторпіридин-2-іл)етан-1-ону



У розчин 3-бром-5-фторпіколінової кислоти (4,80 г, 21,8 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (3,19 г, 32,7 ммоль), HOBT (5,90 г, 43,6 ммоль), EDCI (8,45 г, 43,6 ммоль) та ДІПЕА (14,1 г, 109 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через целіт для видалення твердих речовин. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, а залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0→10 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 3-бром-5-фтор-N-метокси-N-метилпіколінаміду (4,5 г, 78 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 263 [M+H]+.

До розчину 3-бром-5-фтор-N-метокси-N-метилпіколінаміду (3,50 г, 13,3 ммоль) у ТГФ (5 мл), охолодженого до -20 °C, додавали метилмагнію бромід (4,43 мл, 13,3 ммоль, 3 М у ТГФ). Суміш перемішували при -20 °C протягом 2 годин, а потім гасили крижаною водою. Отриману суміш екстрагували двічі EtOAc, екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0→30 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 1-(3-бром-5-фторпіридин-2-іл)етан-1-ону (2,6 г, 90 % вихід) в у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 218 [M+H]+.

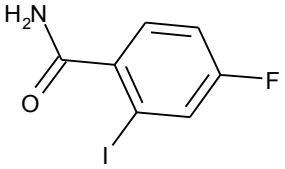
Синтез 5-(циклопропілметил)-3-йод-1-метил-1H-піразолу



У розчин, що перемішується, 3-йод-1-метил-1H-піразол-5-карбальдегіду (2,3 г, 9,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) додавали циклопропілмагнію бромід (0,5 М в гексані, 20,5 мл, 10,3 ммоль) при 0 °C в атмосфері N2. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 год., потім гасили насич. NH4Cl (5 мл) і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-50 % EtOAc у ПЕ) з отриманням циклопропіл(3-йод-1-метил-1H-піразол-5-іл)метанолу (1,6 г, 19 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (IEP) (m/z): 279 [M+H]+.

В перемішуваний розчин циклопропіл(3-йод-1-метил-1H-піразол-5-іл)метанолу (1,0 г, 3,6 ммоль) в ДХМ (18 мл) додавали ТЕС (4,20 г, 36,0 ммоль) та ТФО (2,7 мл, 36 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували до сухості. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→10 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 5-(циклопропілметил)-3-йод-1-метил-1H-піразолу (0,60 г, 51 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (IEP) (m/z): 263 [M+H]+.

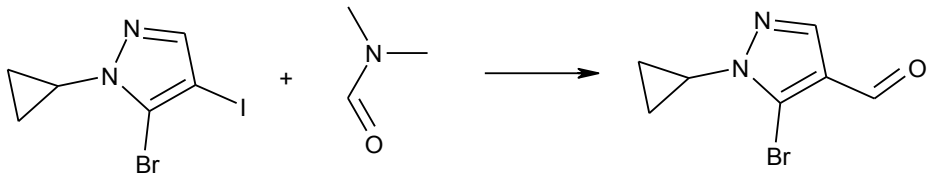
Синтез 4-фтор-2-йодбензаміду



У розчин 4-фтор-2-йодбензойної кислоти (5,00 г, 18,8 ммоль) в ДХМ (100 мл) додавали оксалілхлорид (5,00 г, 39,4 ммоль) з подальшим додаванням ДМФ (0,07 мл, 0,9 ммоль) за 0 °C. Після додавання суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Суміш концентрували у вакуумі насухо з отриманням неочищеного 4-фтор-2-йодбензоїлхлориду у вигляді жовтої олії.

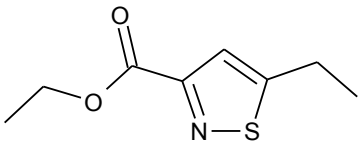
У розчин 4-фтор-2-йодбензоїлхлориду в сухому ДХМ (50 мл), охолоджений до 0 °С, краплями додавали попередньо охолоджений розчин водн. NH3 (14 мл, 370 ммоль, 28 % в H2O) протягом 10 хв. Під час додавання внутрішню температуру підтримували нижче 5 °С. Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 4 годин, а потім концентрували до сухості. Білі тверді речовини, що залишилися, розтирали з водою і ПЕ, а потім сушили у вакуумній печі з отриманням цільового продукту 4-фтор-2-йодбензаміду (11 г, 92 % вихід за 2 етапи) у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=266 [M+H]+.

Синтез 5-бром-1-циклопропіл-1H-піразол-4-карбальдегіду



У розчин 5-бром-1-циклопропіл-4-йод-1H-піразолу (2,5 г, 7,98 ммоль) у ТГФ (30 мл) при -78 °С краплями додавали i-PrMgCl (1,3 М в ТГФ, 7,37 мл, 9,58 ммоль) в атмосфері N2. Після додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 60 хв, знову охолоджували до -78 °С, а потім додавали безводний ДМФ (0,80 мл, 10 ммоль). Отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 2 год. Суміш гасили насич. розчином NH4Cl, потім екстрагували ДХМ (200 мл х 2). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА = 2:1–1:1, об./об.) з одержанням цільового продукту у вигляді жовтої олії (932 мг, вихід: 54 %). РХ-МС IEP (m/z): 215 [M+H]+.

Синтез етил 5-етилізотіазол-3-карбоксилату



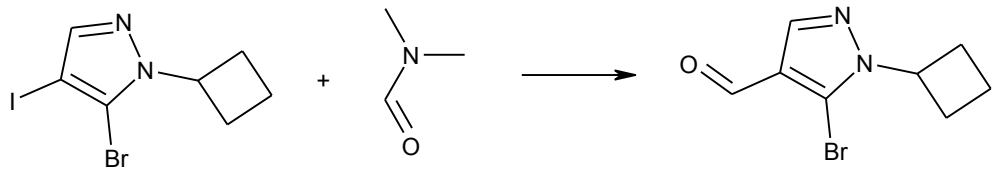
У суміш бутан-2-ону (10,0 г, 139 ммоль) і діетилоксалату (20,3 г, 139 ммоль) додавали етоксид натрію (3,0 М у EtOH, 57,6 мл, 166 ммоль) при 0 °С та перемішували отриману суміш при к. т. протягом ночі. Потім реакційну суміш гасили додаванням насич. водн. розчину NH4Cl (50 мл), підкисляли за допомогою 1,0 М HCl до pH 3 і концентрували у вакуумі для видалення EtOH. Залишок екстрагували EtOAc (3×20 мл). Потім об'єднані органічні шари промивали насич. водн. розчином NH4Cl (20 мл) і сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з EtOAc у ПЕ (0→75 %, об./об.) з одержанням етил 2,4-діоксогексаноату (19,0 г, 80 %) у вигляді помаранчевої олії. РХ-МС (IEP) (m/z): 173 [M+H]+.

У розчин етил 2,4-діоксогексаноату (3,00 г, 17,4 ммоль) в толуені (30 мл) та оцтової кислоти (3 мл) додавали ацетат амонію (3,36 г, 43,6 ммоль) при 0 °С. Потім отриману суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі насухо. Залишок підлужували шляхом додавання насич. водн. розчину NaHCO3 до pH 7 та екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Потім об'єднані органічні фази промивали насич. водн. розчином NaHCO3 (20 мл) і сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з EtOAc у ПЕ (0→30 %, об./об.) з отриманням етил 4-аміно-2-оксогекс-3-еноату (19,0 г, 80 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Продукт являв собою суміш (Z)- і (E)-олефінів. РХ-МС (IEP) (m/z): 172 [M+H]+.

У розчин етил 4-аміно-2-оксогекс-3-еноату (1,30 г, 7,59 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали пентасульфід фосфору (0,84 г, 7,6 ммоль) при к. т. та перемішували отриману суміш при к. т. протягом ночі. Після ночі реакційну суміш концентрували у вакуумі насухо. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл), потім додавали водн. 30 % H2O2 (6 мл) при 0 °С і перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Через 10 хв реакційну суміш екстрагували EtOAc (3×20 мл). Потім об'єднані органічні фази промивали насич. водн. розчином NH4Cl (20 мл) і сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з EtOAc у ПЕ (0→30 %, об./об.) з

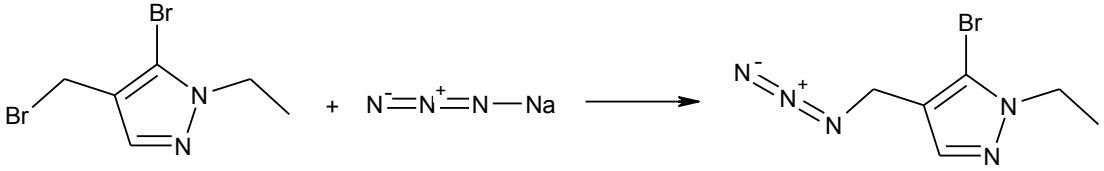
отриманням етил 5-етилізотіазол-3-карбоксилату (0,72 г, 51 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) (m/z): 186 [M+H]+.

Синтез 5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-карбальдегіду



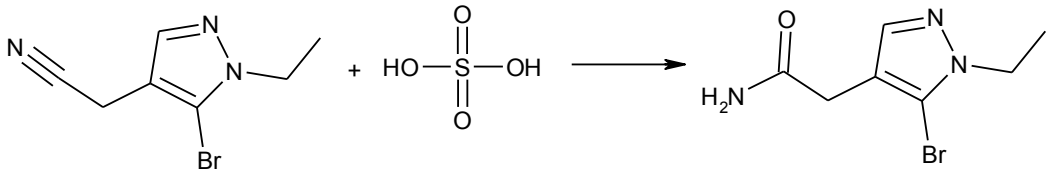
У розчин 5-бром-1-циклобутил-4-йод-1H-піразолу (11,0 г, 33,6 ммоль) в ТГФ (60 мл) додавали i-PrMgCl·LiCl (1,3 М у ТГФ, 31,0 мл, 40,4 ммоль) при від -5 °С до -10 °С. Після перемішування при -10 °С протягом 15 хв додавали безводний ДМФ (3,38 мл, 43,7 ммоль). Розчин перемішували при -10 °С протягом 30 хв, потім повільно вливали в крижану воду, що перемішується. Суміш екстрагували етилацетатом (100 мл х 2), потім промивали сольовим розчином (50 мл х 2), сушили над безводним Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→10 % етилацетат у петролейному етері) з одержанням 5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-карбальдегіду (6,0 г, 78 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 229 [M+H]+.

Синтез 4-(азидометил)-5-бром-1-етил-1H-піразол



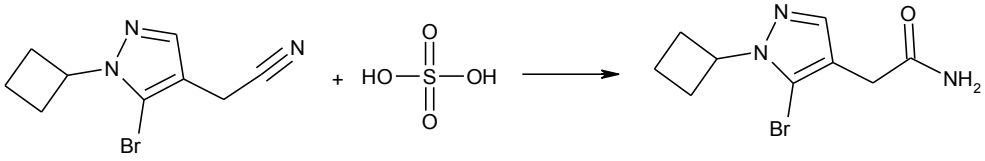
У розчин 5-бром-4-(бромометил)-1-етил-1H-піразолу (1,0 г, 3,7 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали NaN3 (728 мг, 89,5 ммоль) за 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 0,5 год. Реакційну суміш розводили EtOAc і промивали двічі сольовим розчином. Кінцевий органічний шар сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (20 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 4-(азидометил)-5-бром-1-етил-1H-піразолу у вигляді жовтої олії (750 мг, вихід: 87 %). РХ-МС (IEP) m/z: 230 [M+H]+

Синтез 2-(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)ацетаміду

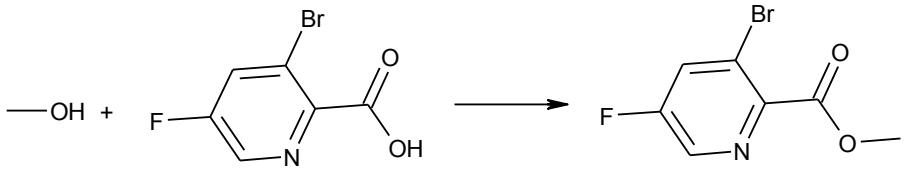


2-(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)ацетонітрил (4,00 г, 18,7 ммоль) додавали в конц. H2SO4 (12 мл) за 0 °С. Після додавання суміш нагрівали до к. т. і перемішували протягом 14 год. Потім реакційну суміш краплями додавали в крижану воду (150 мл) і підлужували до pH 8 охолодженим водним. 1 н. розчином NaOH. Отриманий розчин концентрували у вакуумі насухо з допомогою масляного насоса. Залишок суспендували у ДХМ (188 мл) та MeOH (12 мл), а тверді речовини видаляли за допомогою фільтрації. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням 2-(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)ацетаміду (4,1 г, 95 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=232 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

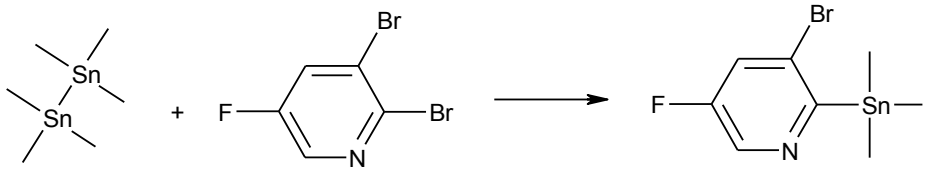
2-(5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)ацетамід	
	m/z (IEP): 258 [M+H]

Синтез метил 3-бром-5-фторпіколінату



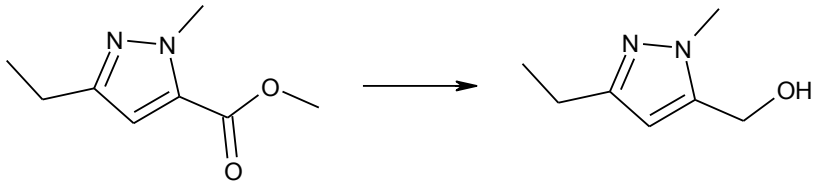
У розчин 3-бром-5-фторпіридин-2-карбонової кислоти (1,0 г, 4,5 ммоль) та MeOH (30 мл) при 0 °C краплями додавали SOCl2 (1,7 мл, 23 ммоль) в атмосфері N2. Після додавання суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Суміш гасили крижаною водою, потім екстрагували ДХМ (40 мл 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і фільтрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ: ЕА=5: 1) з отриманням метил 3-бром-5-фторпіколінату у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,0 г, вихід: 94 %). РХ-МС IEP (m/z): 234 [M+H]+.

Синтез 3-бром-5-фтор-2-(триметилстанніл)піридину



Суміш 2,3-дибром-5-фторпіридину (1,0 г, 3,9 ммоль), гексаметилдистаннану (1,35 г, 4,12 ммоль) та Pd(PPh3)4 (0,23 г, 0,20 ммоль) у толуені (50 мл) нагрівали до 110 °C в атмосфері N2 протягом 16 год. Суміш концентрували, розводили EtOAc (50 мл), промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою нейтральної хроматографії на Al2O3 (100 % петролейний етер) з отриманням 3-бром-5-фтор-2-(триметилстанніл)піридину (1,2 г, 90 % вихід) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС (IEP) m/z: 340 [M+H]+.

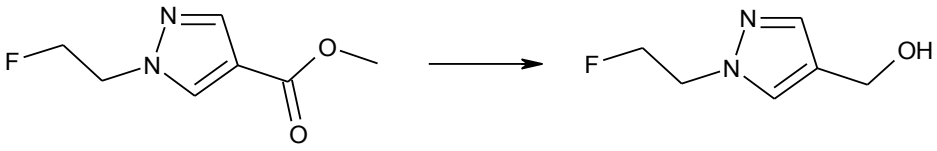
Синтез (3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)метанолу



У розчин метил 3-етил-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилату (3,10 г, 18,4 ммоль) в ТГФ (60 мл) додавали DIBAL-H (46,1 мл, 46,1 ммоль, 1,0 М в толуені) при -78 °C протягом 30 хв. Під час додавання стежили, щоб внутрішня температура залишалася нижче -60 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години на бані з сухим льодом/ацетоном, а потім протягом 1 години на льодяній бані. Суміш знову охолоджували до -78 °C і повільно додавали надлишок EtOAc. Окрему тригорлу колбу, оснащену механічною мішалкою, наповнювали насич. водн. розчином HCl (1 М). Органічний розчин повільно вливали при перемішуванні в розчин HCl і перемішували суміш при к. т. протягом 1 год. Шари двофазної суміші розділяли, а водн. шар промивали EtOAc. Об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином, сушили над MgSO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриманий матеріал очищали за допомогою колонкової

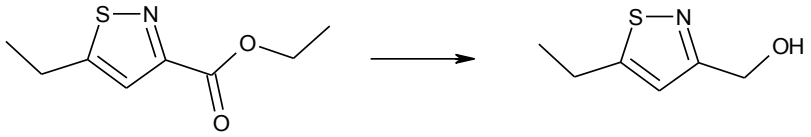
хроматографії на силікагелі (50 % EtOAc у ПЕ) з отриманням (3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)метанолу (2,2 г, 85 %) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС IEP (m/z): 141 [M+H]+.

Синтез (1-(2-фторетил)-1H-піразол-4-іл)метанолу

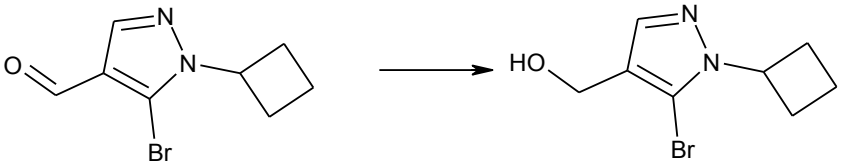


У розчин метил 1-(2-фторетил)-1H-піразол-4-карбоксилату (530 мг, 3,08 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали DIBAL-H (2,5 М в MePh, 5,13 мл, 12,8 ммоль) при -78 °C. Потім суміш перемішували при к. т. протягом 16 год., потім додавали послідовно воду (0,3 мл), водн. NaOH (1 М, 0,3 мл) та додаткову кількість води (0,8 мл) при перемішуванні. Суміш розділяли між ЕА та водою, а потім водний шар додатково екстрагували ЕА (3×10 мл). Об'єднаний органічний розчин промивали насич. водн. NH4Cl (10 мл) і сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na2SO4 і концентрували у вакуумі з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→50 % ЕА в ПЕ) з отриманням [1-(2-фторетил)-1H-піразол-4-іл]метанолу (380 мг, вихід: 86 %) у вигляді безбарвної рідини. РХ-МС IEP (m/z): 145 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

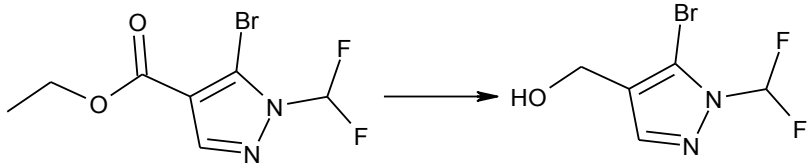
(5-етилізотіазол-3-іл)метанол	
	m/z (IEP): 144 [M+H]

Синтез (5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метанолу

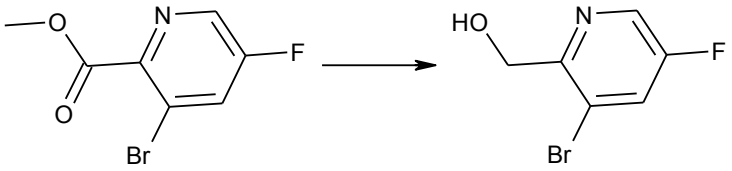


У розчин 5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-карбальдегіду (6,00 г, 26,2 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали диїзобутилалюмінію гідрид (1,0 М у толуені, 39,28 мл, 39,28 ммоль) при -78 °C протягом 30 хв (цей протокол можна модифікувати, щоб уможливити повне відновлення естерів до спиртів, за рахунок збільшення числа еквівалентів відновлюючого агента). Під час додавання слідкували, щоб внутрішня температура залишалася нижче -60 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -78 °C, потім суміш вливали у водн. HCl (1М) і екстрагували етилацетатом (100 мл x 2), потім промивали сольовим розчином (50 мл x 2), сушили над безводним Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (30 % етилацетат у петролейному етері) з отриманням (5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метанолу (4,4 г, 73 %) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС IEP (m/z): 231 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

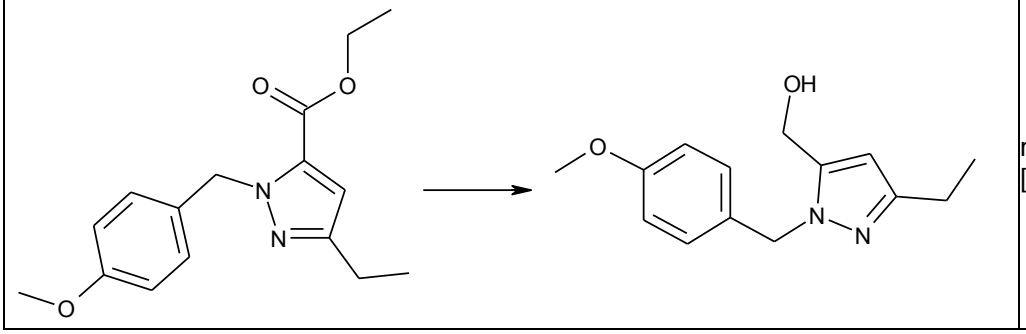
(5-бром-1-(дифторметил)-1H-піразол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 227 [M+H]

Синтез (3-бром-5-фторпіридин-2-іл)метанолу

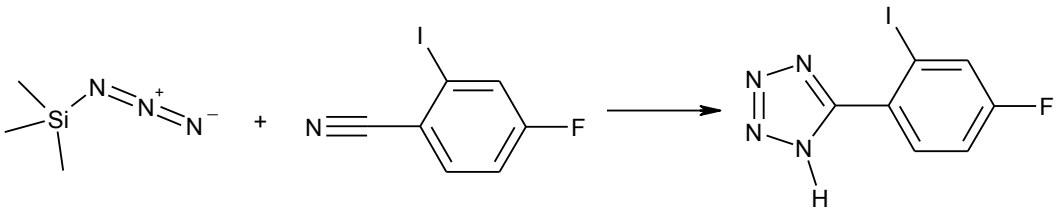


У розчин метил 3-бром-5-фторпіридин-2-карбоксилату (1,00 г, 4,27 ммоль) у ТГФ (15 мл) при -78 °С краплями додавали DIBAL-H (1,21 мл, 8,54 ммоль) в атмосфері N2. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин, потім гасили крижаною водою і екстрагували ДХМ (40 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і фільтрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ: MeOH=20: 1) з отриманням (3-бром-5-фторпіридин-2-іл)метанолу у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (600 мг, вихід: 68 %). РХ-МС IEP (m/z): 206 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

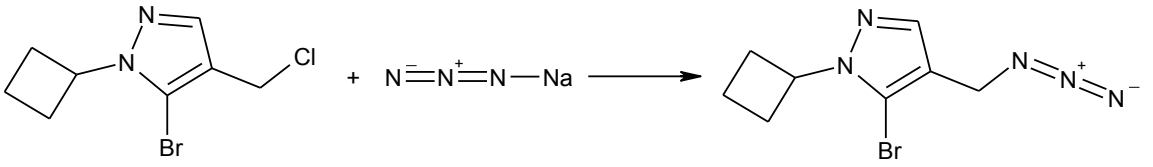
(3-етил-1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-5-іл)метанол	
	m/z (IEP): 247 [M+H]

Синтез 5-(4-фтор-2-йодофеніл)-1H-тетразолу



Суміш 4-фтор-2-йодбензонітрилу (2,5 г, 10 ммоль), триметилсилілазиду (2,92 г, 25,3 ммоль) та дибутилстананону (0,50 г, 2,0 ммоль) у толуені (20 мл) перемішували при 120 °С протягом 18 год. Після охолодження до к. т. суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили ДХМ (50 мл), потім промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→50 % ЕА в ПЕ) з отриманням 5-(4-фтор-2-йодофеніл)-1H-тетразолу (2,4 г, 82 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 291 [M+H]+.

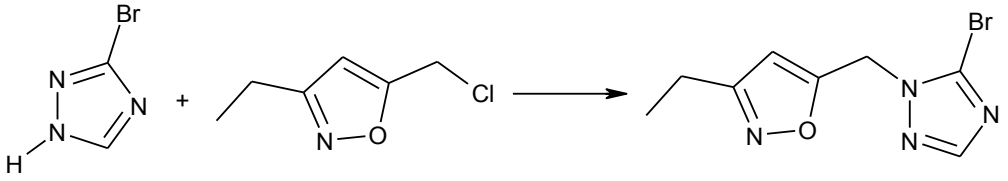
Синтез 4-(азидометил)-5-бром-1-циклобутил-1H-піразолу.



У розчин 5-бром-4-(хлорметил)-1-циклобутил-1H-піразолу (3,00 г, 12,0 ммоль) в ДМФ (60 мл) частинами додавали NaN3 (1,17 г, 18,0 ммоль) за 0 °С. Після додавання отриману суміш перемішували при 60 °С протягом 2,5 год. Після охолодження до 0 °С реакційну суміш розводили водою (200 мл) та екстрагували ЕА (2 × 100 мл). Об'єднані екстракти промивали

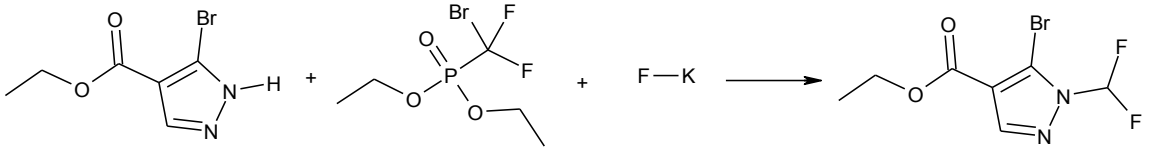
сольовим розчином, концентрували у вакуумі і очищали за допомогою флеш-хроматографії (10 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 4-(азидометил)-5-бром-1-циклобутил-1H-піразолу (2,91 г, вихід: 95 %) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС IEP (m/z): 256 [M+H]+.

Синтез 5-((5-бром-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-етилізоксазолу



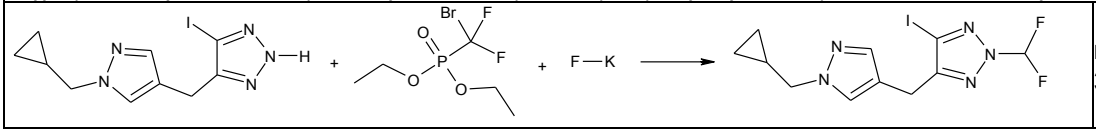
Суміш 5-(хлорметил)-3-етил-1,2-оксазолу (2,00 г, 13,7 ммоль), 3-бром-1H-1,2,4-триазолу (2,03 г, 13,7 ммоль), етил біс(пропан-2-іл)аміну (4,54 мл, 27,47 ммоль), йодиду калію (1,14 г, 6,87 ммоль) у безводному MeCN (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували для видалення твердої речовини, а фільтрат розділяли між EA та водою та розділяли шари. Водний шар додатково екстрагували EA, а об'єднані органічні шари сушили над безводним Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→3 % MeOH у ДХМ) з одержанням 5:1 суміші регіоізомерів (3,0 г, вихід: 85,7 %) у вигляді безбарвної олії. Ізомери розділяли за допомогою препаративної HPX (ChiralPak IG, 250×21,2 мм В. Д., 5 мкм, 40 % MeOH+0,1 % водн. NH3 в CO2, 50 мл/хв) з отриманням 5-((5-бром-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-етилізоксазолу (пік 1, мінорний ізомер, 650 мг, приписано відповідно до аналізу NOESY) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС IEP (m/z): 257 [M+H]+.

Синтез етил 5-бром-1-(дифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату

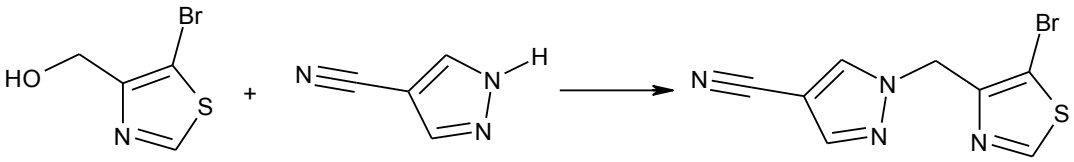


У розчин етил 5-бром-1H-піразол-4-карбоксилату (14,0 г, 63,9 ммоль) і KF (7,96 г, 63,9 ммоль) в MeCN (60 мл) додавали діетил(бромдифторметил)фосфонат (27,43 г, 102,7 ммоль) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Суміш повільно вливали в крижану воду і екстрагували двічі EA. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→5 % EtOAc у петролейному етері) з отриманням етил 5-бром-1-(дифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (4,0 г, 23 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 269 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

4-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-2-(дифторметил)-5-йод-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 380 [M+H]

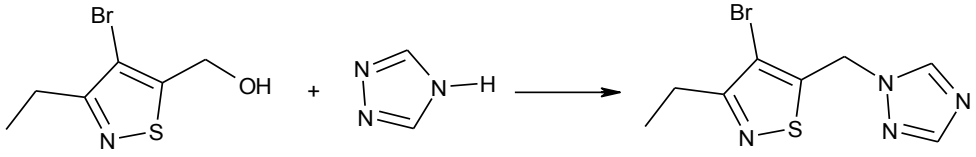
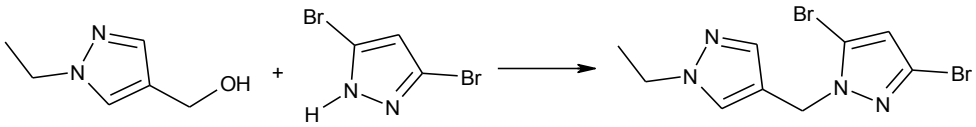
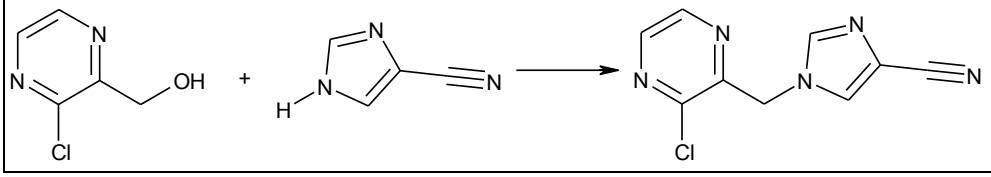
Синтез 1-[(5-бром-1,3-тіазол-4-іл)метил]піразол-4-карбонітрилу



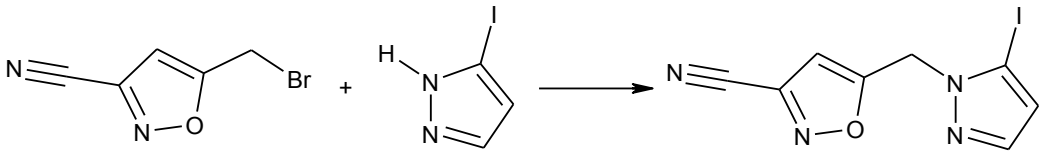
У розчин (5-бром-1,3-тіазол-4-іл)метанолу (400 мг, 2,06 ммоль), 4-ціанопіразолу (288 мг, 3,09 ммоль) та PPh3 (649 мг, 2,47 ммоль) в ТГФ (6 мл) краплями додавали ДІАД (500 мг, 2,47 ммоль) при 0 °C. Потім суміш перемішували при к. т. протягом 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі, а

залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (ПЕ/ЕА = 1:1) з отриманням 1-[(5-бром-1,3-тіазол-4-іл)метил]піразол-4-карбонітрилу (460 мг, 83 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 269 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

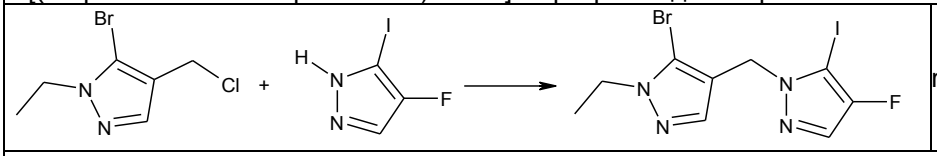
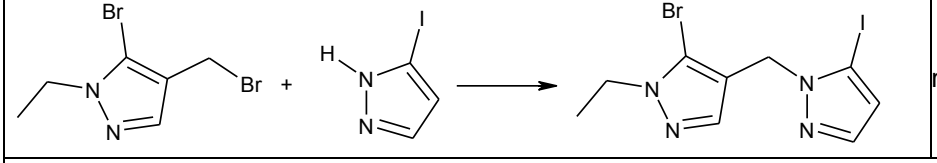
5-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-бром-3-етилізотіазол	
	m/z (IEP): 273 [M+H]
3,5-дибром-1-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-піразол	
	m/z (IEP): 333 [M+H]
1-((3-хлорпіразин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 220 [M+H]

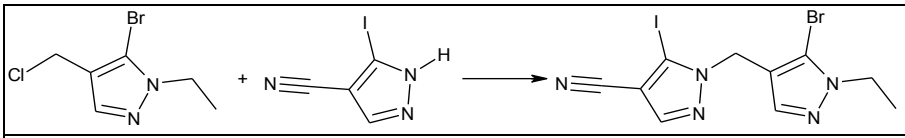
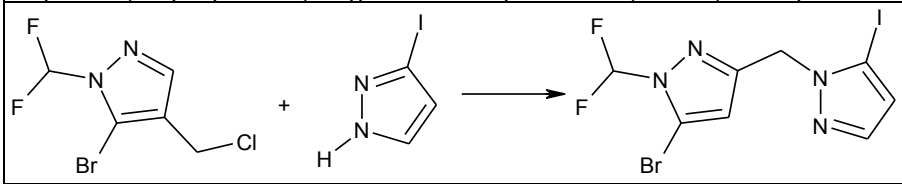
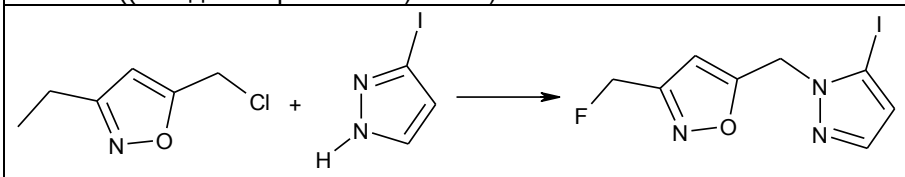
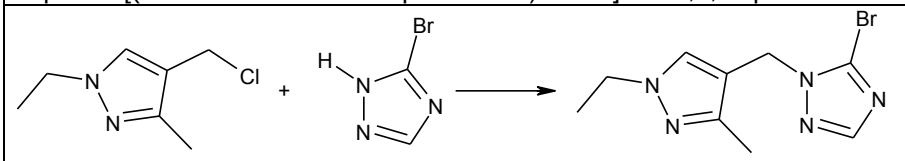
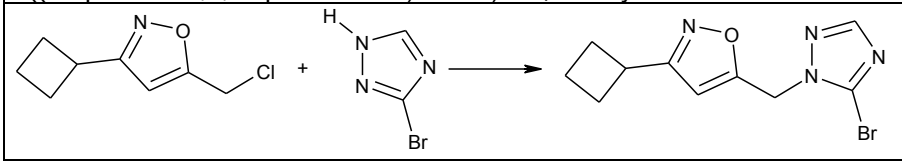
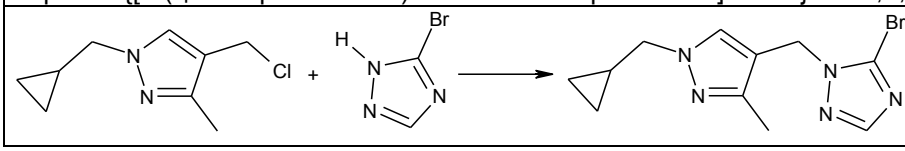
Синтез 5-((5-йод-1H-піразол-1-іл)метил)ізоксазол-3-карбонітрилу



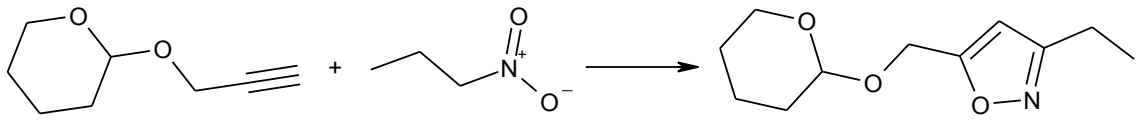
У розчин 5-(бромометил)ізоксазол-3-карбонітрилу (2,20 г, 11,7 ммоль) в ДМФ (100 мл) додавали 5-йод-1H-піразол (2,50 г, 12,9 ммоль) і K2CO3 (4,90 г, 35,3 ммоль) за 25 °C. Після перемішування при 25 °C протягом 2 годин, реакційну суміш розводили EtOAc, а потім промивали H2O та сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним Na2SO4. Після фільтрації фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок обробляли за допомогою HPX (ChiralPak AD, 40 % MeOH+0,1 % NH3·H2O) для очищення та розділення регіоізомерів з отриманням 5-((5-йод-1H-піразол-1-іл)метил)ізоксазол-3-карбонітрилу у вигляді світло-жовтої олії (350 мг, вихід: 10 %, мінорний регіоізомер). РХ-МС IEP (m/z): 301 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-4-фтор-5-йод-1H-піразол	
	m/z (IEP): 399 [M+H]
5-бром-1-етил-4-((5-йод-1H-піразол-1-іл)метил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 381 [M+H]
1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-1H-піразол-4-карбонітрил	

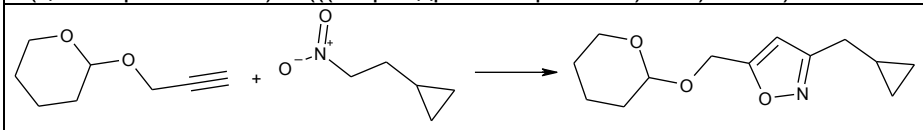
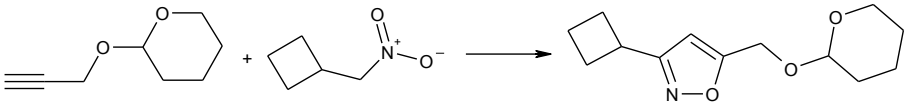
	m/z (IEP): 406 [M+H]
5-бром-1-(дифторметил)-3-((5-йод-1H-піразол-1-іл)метил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 403 [M+H]
3-етил-5-((5-йод-1H-піразол-1-іл)метил)ізоксазол	
	m/z (IEP): 304 [M+H]
5-бром-1-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол	
	m/z (IEP): 270 [M+H]
5-((5-бром-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-циклобутилізоксазол	
	m/z (IEP): 283 [M+H]
5-бром-1-{[1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}-1H-1,2,4-триазол	
	m/z (IEP): 296 [M+H]

Синтез 3-етил-5-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)ізоксазолу

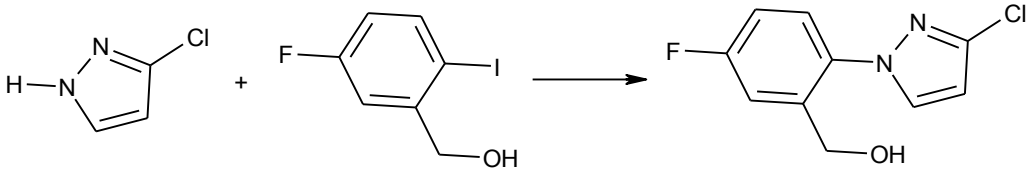


В перемішуваний розчин 2-(проп-2-ін-1-ілокси)тетрагідро-2H-пірану (5,00 г, 36,7 ммоль) і 1-нітропропану (7,00 г, 78,6 ммоль) в толуені (40 мл) додавали феніл ізоціанат (17,0 мл, 119 ммоль) з подальшим додаванням триетиламіну (2,94 мл, 21,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 120 °C і перемішували протягом 24 годин. Після охолодження до к. т. реакційну суміш гасили 1 мл води і суміш перемішували при к. т. протягом 1 год. Осад видаляли фільтрацією, а фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→20 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 3-етил-5-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)ізоксазолу (10,0 г, 61 % вихід) у вигляді жовтого сиропу. РХ-МС IEP (m/z): 212 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

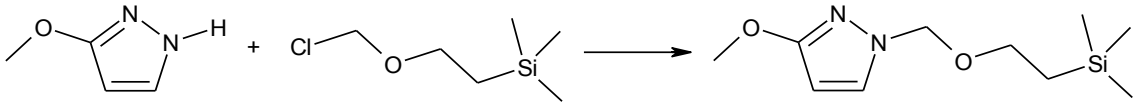
3-(циклопропілметил)-5-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)ізоксазол	
	m/z (IEP): 238 [M+H]
3-циклобутил-5-(((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)ізоксазол	
	m/z (IEP): 238 [M+H]

Синтез (2-(3-хлор-1H-піразол-1-іл)-5-фторфеніл)метанолу



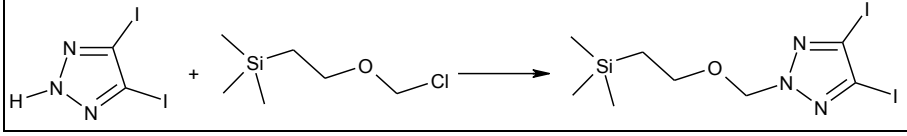
До розчину (5-фтор-2-йодфеніл)метанолу (25,0 г, 99,2 ммоль) у толуені (250 мл) додавали 3-хлор-1H-піразол (11,2 г, 109 ммоль), K2CO3 (27,4 г, 198,4 ммоль) та CuI (1,9 г, 9,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °C в атмосфері N2 протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (5→25 % EtOAc у ПЕ) з отриманням (2-(3-хлор-1H-піразол-1-іл)-5-фторфеніл)метанолу (21,1 г, 85 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) (m/z): 227 [M+H]+.

Синтез 3-метокси-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-піразолу

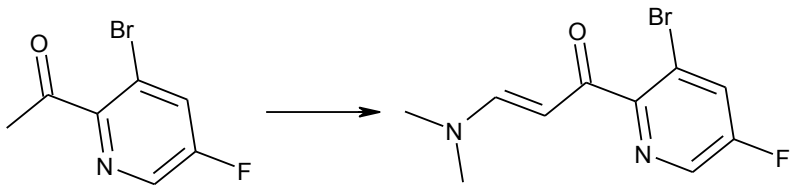


В перемішуваний розчин 3-метокси-1H-піразолу (1,00 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали NaH (0,46 г, 12 ммоль, 60 % в мінеральній олії) при 0 °C в атмосфері N2. Після перемішування при 0 °C протягом 1 години краплями додавали розчин [2-(хлорметокси)етил]триметилсилану (2,5 мл, 14 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, гасили насич. NH4Cl (10 мл) та екстрагували EtOAc (100 мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили над безводним Na2SO4 і концентрували насухо з одержанням 3-метокси-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-піразолу (2,20 г, 91 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) (m/z): 229,1 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

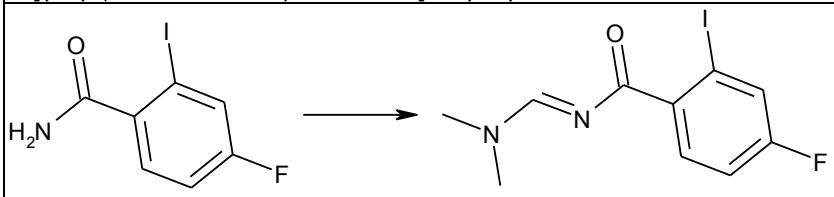
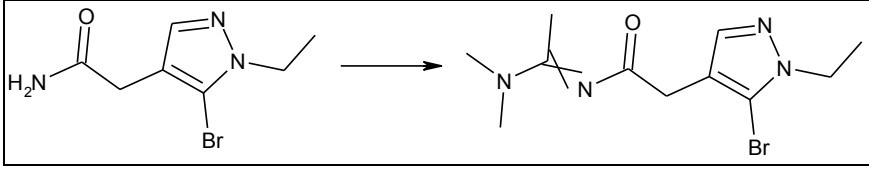
4,5-дийод-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 452 [M+H]

Синтез (E)-1-(3-бром-5-фторпіридин-2-іл)-3-(диметиламіно)проп-2-ен-1-ону

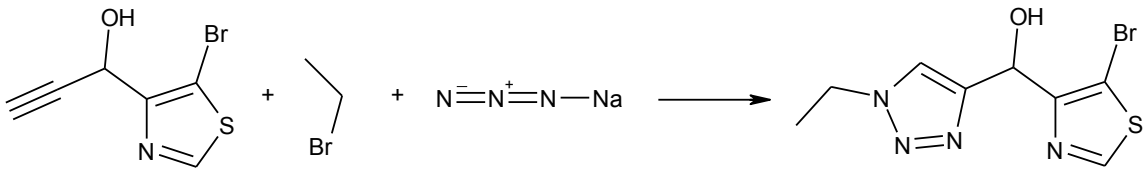


Розчин 1-(3-бром-5-фторпіридин-2-іл)етан-1-ону (2,60 г, 11,9 ммоль) в (диметоксиметил)диметиламіні (10 мл) перемішували при 120 °C протягом 12 год. Після охолодження до к. т. суміш концентрували за допомогою масляного насоса, а залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0→40 % EtOAc у ПЕ) з отриманням (E)-1-(3-бром-5-фторпіридин-2-іл)-3-(диметиламіно)проп-2-ен-1-ону (3,0 г, 92 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 273 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

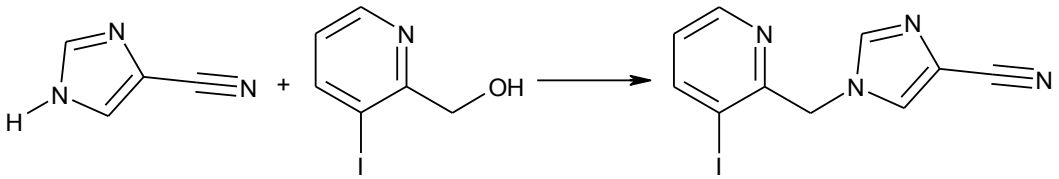
N-[(1E)-(диметиламіно)метиліден]-4-фтор-2-йодбензамід	
	m/z (IEP): 321 [M+H]
2-(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)-N-(1-(диметиламіно)етиліден)ацетамід	
	m/z (IEP): 301 [M+H]

Синтез (5-бром-1,3-тіазол-4-іл)(1-етил-1H-1,2,3-тріазол-4-іл)метанолу



У герметично закритій пробірці розчин брометану (1,68 г, 15,1 ммоль), азиду натрію (0,98 г, 15,1 ммоль) у ТГФ (5 мл) та H2O (5 мл) перемішували при 80 °C протягом 4 год. Отриману суміш охолоджували до к. т., а потім послідовно додавали 1-(5-бром-1,3-тіазол-4-іл)проп-2-ін-1-ол (1,10 г, 5,04 ммоль), аскорбат Na (0,20 г, 1,01 ммоль), CuSO4 (0,16 г, 1,01 ммоль), t-BuOH (10 мл). Суміш перемішували при 50 °C протягом 18 годин, а потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0→10 % MeOH у ДХМ) з отриманням (5-бромтіазол-4-іл)(1-етил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу (0,7 г, 48 %) у вигляді безбарвної олії. МС (IEP): m/z=289 [M+H]+.

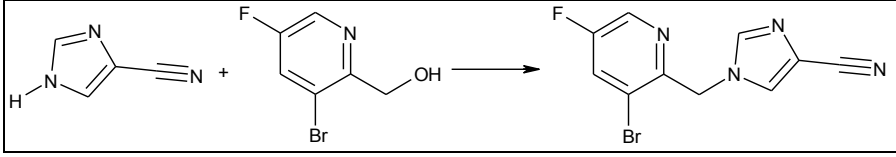
Синтез 1-[(3-йодпіридин-2-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбонітрилу



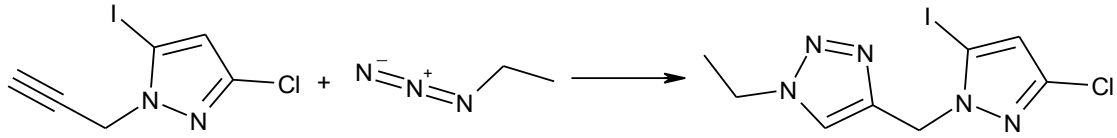
Розчин трифенілфосфонату (712 мг, 2,72 ммоль) у ТГФ (7 мл) охолоджували до 0 °C в атмосфері N2. Потім додавали ДІАД (549 мг, 2,71 ммоль) у ТГФ (7 мл). А потім суміш перемішували при 0 °C до осадження білої твердої речовини. Потім у суміш додавали 1H-імідазол-4-карбонітрил (152 мг, 1,63 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °C. А потім до суміші додавали (3-йодпіридин-2-іл)метанол (319 мг, 1,36 ммоль) в ТГФ (6 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували та розводили ДХМ. Розчин промивали насич. водн. NaCl і сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→100 % ЕА в ПЕ) з одержанням 1-[(3-

йодпіридин-2-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбонітрилу (309 мг, вихід: 73 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 311 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

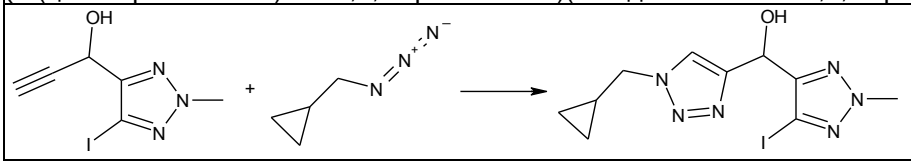
1-((3-бром-5-фторпіридин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 281 [M+H]

Синтез 4-[(3-хлор-5-йод-1H-піразол-1-іл)-метил]-1-етил-1H-1,2,3-триазолу

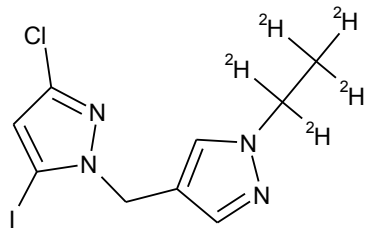


У розчин 3-хлор-5-йод-1-(проп-2-ін-1-іл)-1H-піразолу (0,550 г, 2,06 ммоль) у трет-бутиловому спирті (15 мл) додавали воду (15 мл), CuSO4 (20 мг, 0,14 ммоль) і аскорбат натрію (20 мг, 0,10 ммоль) з подальшим додаванням етилазиду (10 мл, 5,0 ммоль, 0,5 н. у ТГФ) при 25 °C. Після додавання отриману суміш перемішували при 50 °C у герметично закритій пробірці протягом 16 год. Потім суміш концентрували у вакуумі для видалення більшої частини трет-бутилового спирту. Залишок обробляли ДХМ (20 мл) та H2O (10 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→50 % EtOAc у ПЕ) та HPX (ChiralPak AD, 250×4,6 мм, 5 мкм, 30 % EtOH+0,1 % водн. NH3 в CO2) з отриманням 4-[(3-хлор-5-йод-1H-піразол-1-іл)метил]-1-етил-1H-1,2,3-триазолу (210 мг, 30 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=338 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

(1-(циклопропілметил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 361 [M+H]

Синтез 3-хлор-1-((1-(етил-d5)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-1H-піразолу

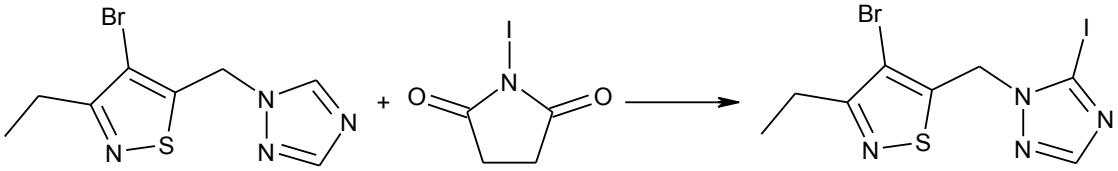


В розчин, що перемішується, (1-(етил-d5)-1H-піразол-4-іл)метанолу (1,07 г, 8,16 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали SOCl2 (1,80 мл, 24,5 ммоль) за 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували з отриманням неочищеного 4-(хлорметил)-1-(етил-d5)-1H-піразолу (1,22 г, 99 % вихід) у вигляді жовтої олії.

У суміш 3-хлор-5-йод-1H-піразолу (1,83 г, 8,02 ммоль) і Cs2CO3 (7,84 г, 24,06 ммоль) у ДМФ (30 мл) додавали розчин 4-(хлорметил)-1-(етил-d5)-1H-піразолу (1,20 г, 8,02 ммоль) у ДМФ (3 мл) при 0 °C в атмосфері N2. Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 1 годин. Реакційну суміш вливали у воду (60 мл) та екстрагували EtOAc (30 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na2SO4 і концентрували

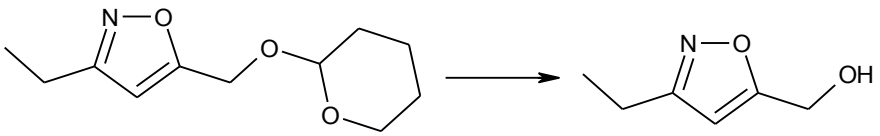
насухо. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА = 3:1), потім перекристалізовували з ДХМ та ПЕ з одержанням 3-хлор-1-((1-(етил-d5)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-1H-піразолу (700 мг, 26 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) (m/z): 342 [M+H]+.

Синтез 4-бром-3-етил-5-((5-йодо-1H-1,2,4-тріазол-1-іл)метил)ізотіазолу



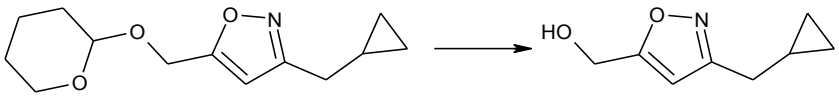
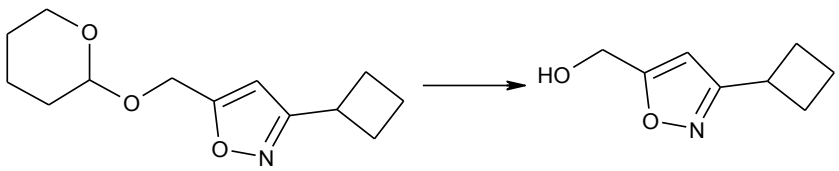
В розчин, що перемішується, 5-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-бром-3-етилізотіазолу (1,90 г, 6,99 ммоль) в AcOH (60 мл) при температурі навколишнього середовища додавали NIS (3,60 г, 21,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Фільтрат екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na2SO4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою фазової флеш-хроматографії на силікагелі (0→30 % EtOAc у петролейному етері) з отриманням 4-бром-3-етил-5-((5-йод-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)ізотіазолу (2,0 г) у вигляді брудно-білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 399 [M+H]+.

Синтез (3-етилізоксазол-5-іл)метанолу

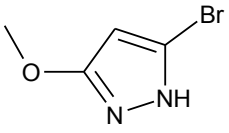


У розчин 3-етил-5-[(оксан-2-ілокси)метил]-1,2-оксазолу (17,4 г, 82,4 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали Amberlyst 15 (26 мг, 83 ммоль). Суміш інтенсивно перемішували при 45 °C протягом 6 год. Фільтрування та видалення розчинника у вакуумі дали червоний залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (15→30 % EtOAc у ПЕ) з отриманням (3-етил-1,2-оксазол-5-іл)метанолу (8,05 г, вихід: 77 %) у вигляді блідо-жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 128 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

(3-(циклопропілметил)ізоксазол-5-іл)метанол	
	m/z (IEP): 154 [M+H]
(3-циклобутилізоксазол-5-іл)метанол	
	m/z (IEP): 154 [M+H]

Синтез 5-бром-3-метокси-1H-піразолу

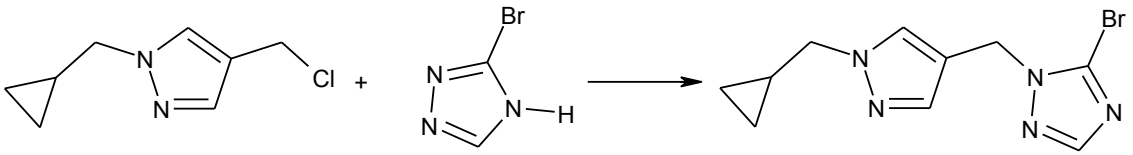


У розчин, що перемішується, 3-метокси-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-піразолу (2,20 г, 9,63 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали n-BuLi (4,0 мл, 10 ммоль, 2,5 М у ТГФ) при -78 °C в атмосфері N2. Після перемішування при -78 °C протягом 1 години краплями додавали розчин

CBr4 (2,20 г, 6,63 ммоль) у ТГФ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, гасили насич. NH4Cl (10 мл), та екстрагували EtOAc (150 мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили над безводним Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:EtOAc=4:1, об./об.) з отриманням 5-бром-3-метокси-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразолу (1,8 г, 58 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) (m/z): 307,0 [M+H]+.

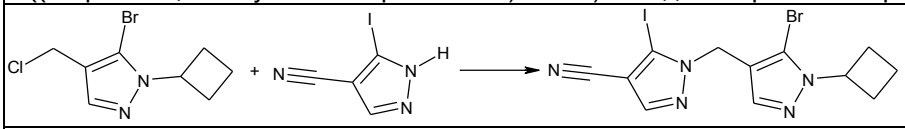
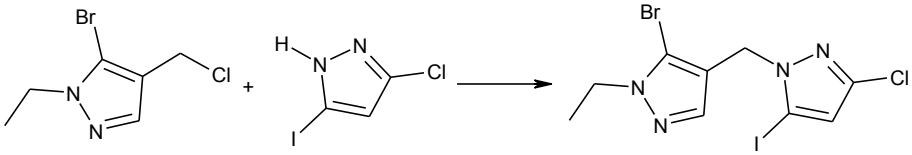
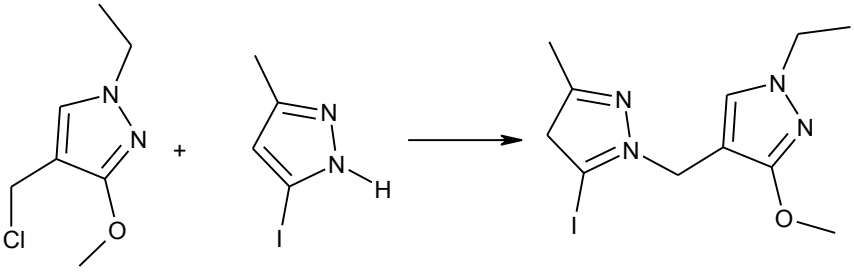
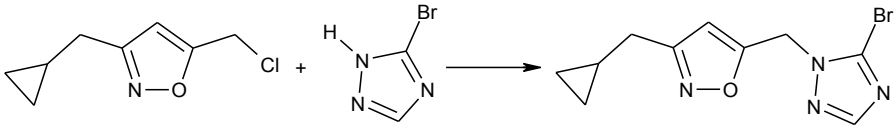
Розчин 5-бром-3-метокси-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-піразолу (1,80 г, 5,86 ммоль) та ТФО (3,00 мл, 40,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) перемішували при 25 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили ацетонітрилом (15 мл) та водн. NH4OH (3,0 мл, 22 ммоль). Суміш перемішували при 25 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням 5-бром-3-метокси-1Н-піразолу (1,5 г, 87 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 177,0 [M+H]+.

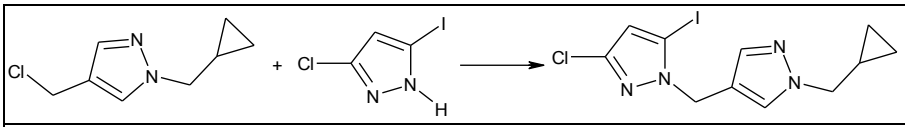
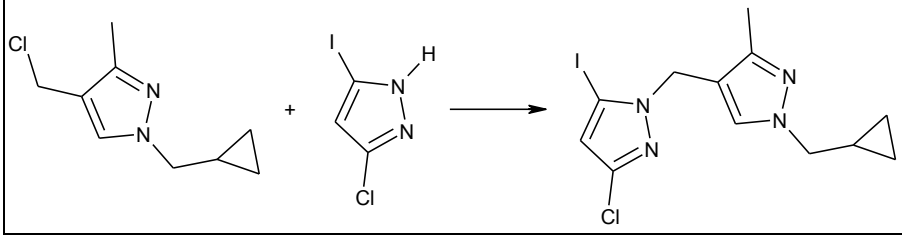
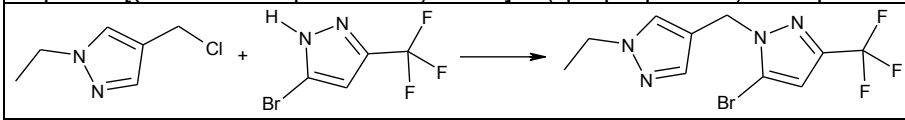
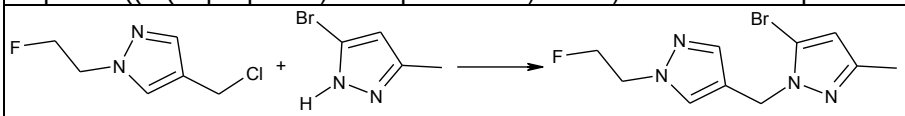
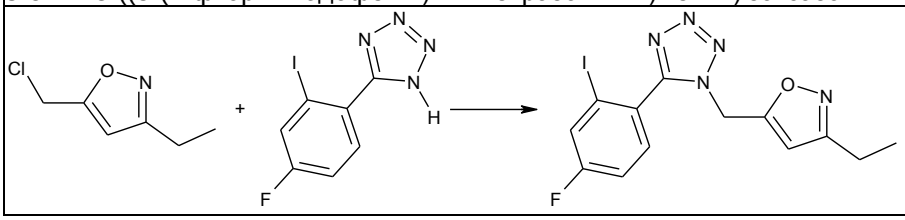
Синтез 5-бром-1-((1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-4-іл)метил)-1Н-1,2,4-триазолу



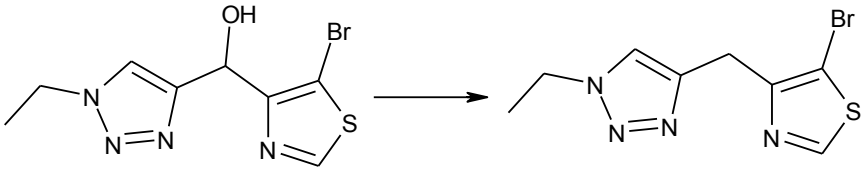
У суміш 4-(хлорметил)-1-(циклопропілметил)-1Н-піразолу (950 мг, 5,56 ммоль) та K2CO3 (1,50 г, 11,1 ммоль) у ДМФ (15 мл) додавали 3-бром-4Н-1,2,4-триазол (906 мг, 6,10 ммоль). А потім суміш перемішували при 50 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували за допомогою масляного насоса та розводили EtOAc. Розчин промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка: YMC TA C18 250*20 мм, 5 мкм, MeCN в H2O+0,1 % МК) з отриманням 5-бром-1-((1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-4-іл)метил)-1Н-1,2,4-триазолу (100 мг, 6 % вихід за два етапи) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 282 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-((5-бром-1-циклобутил-1Н-піразол-4-іл)метил)-5-йод-1Н-піразол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 432 [M+H]
5-бром-4-((3-хлор-5-йод-1Н-піразол-1-іл)метил)-1-етил-1Н-піразол	
	m/z (IEP): 415 [M+H]
1-етил-4-[(5-йод-3-метил-1Н-піразол-1-іл)метил]-3-метокси-1Н-піразол	
	m/z (IEP): 347 [M+H]
5-((5-бром-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-(циклопропілметил)ізоксазол	
	m/z (IEP): 283 [M+H]
3-хлор-1-((1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-4-іл)метил)-5-йод-1Н-піразол	

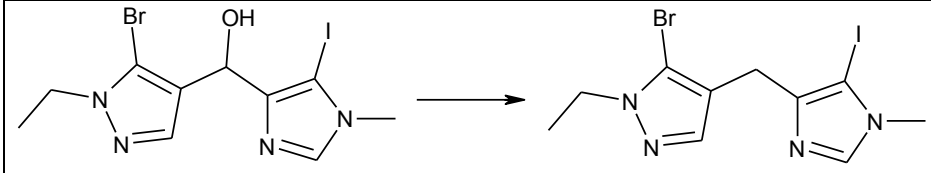
	m/z (IEP): 363 [M+H]
3-хлор-1-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-1H-піразол	
	m/z (IEP): 377 [M+H]
5-бром-1-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-(трифторметил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 323 [M+H]
5-бром-1-((1-(2-фторетил)-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-піразол	
	m/z (IEP): 287 [M+H]
3-етил-5-((5-(4-фтор-2-йодофеніл)-1H-тетразол-1-іл)метил)ізоксазол	
	m/z (IEP): 400 [M+H]

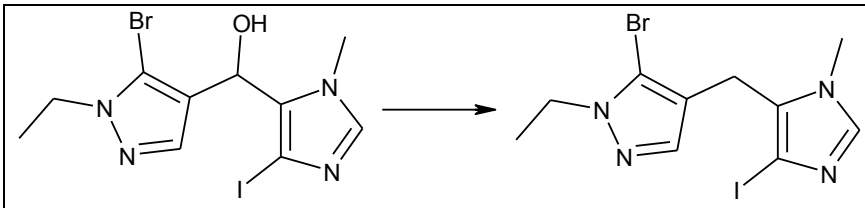
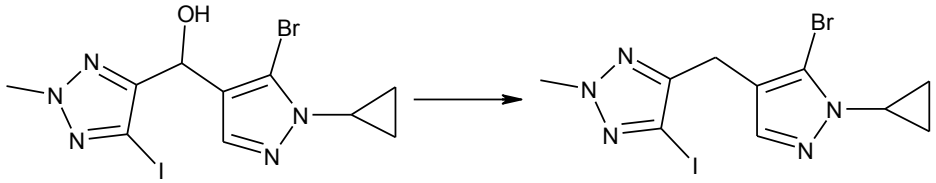
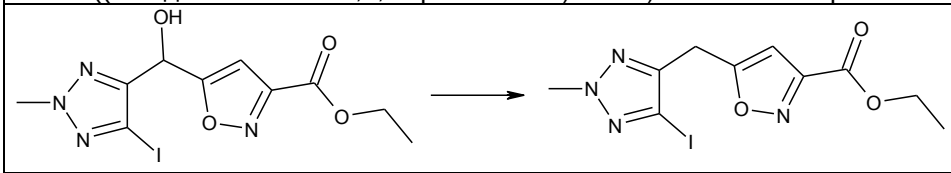
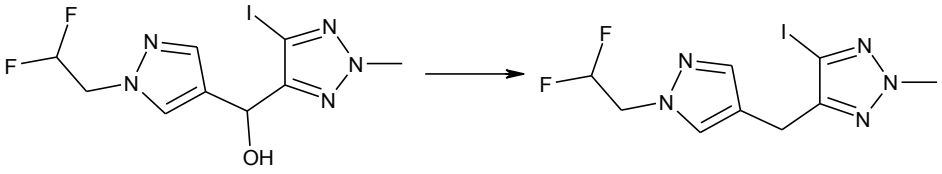
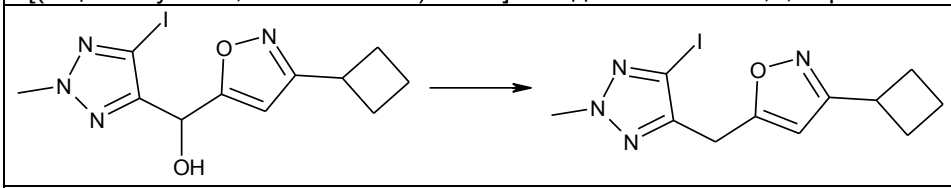
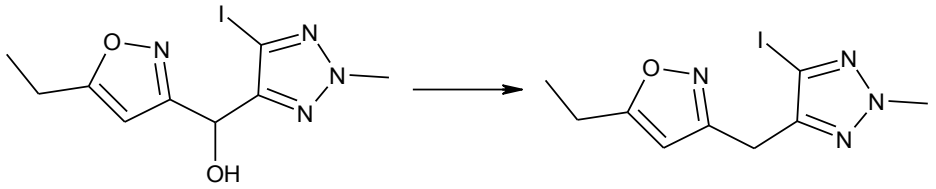
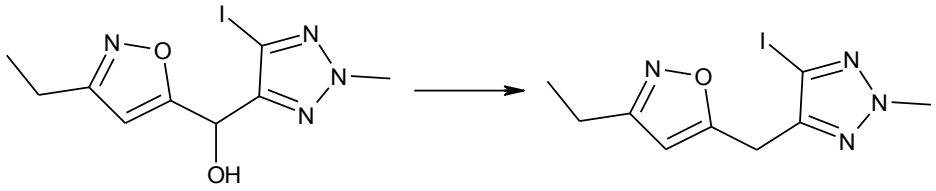
Синтез 4-[(5-бром-1,3-тіазол-4-іл)метил]-1-етил-1H-1,2,3-триазолу

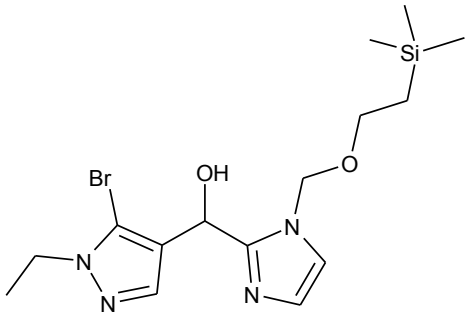
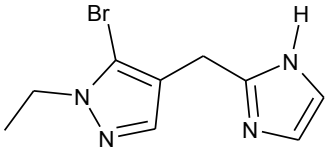
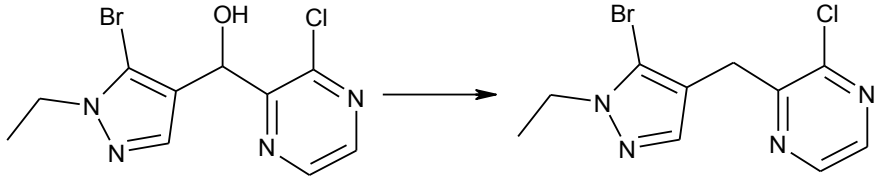
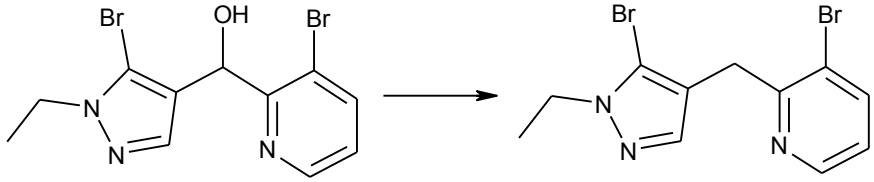
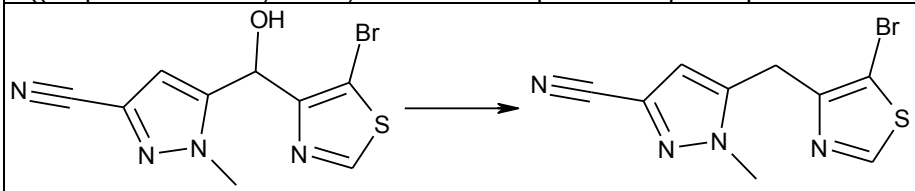
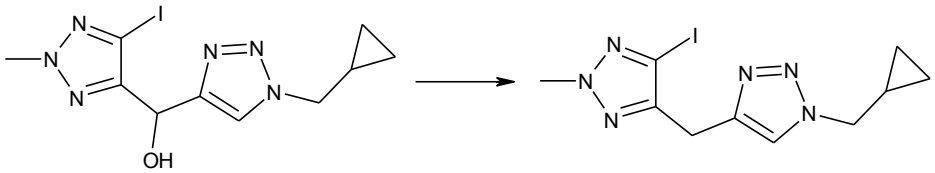
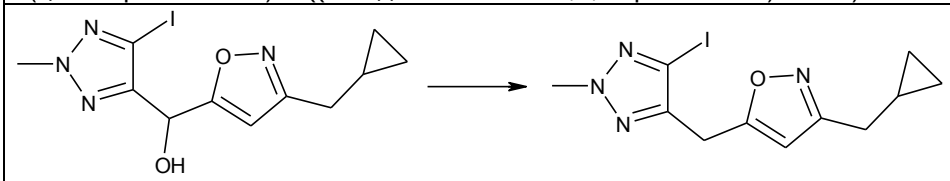
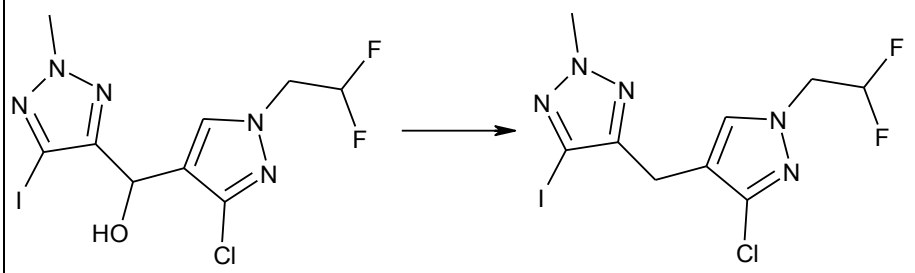


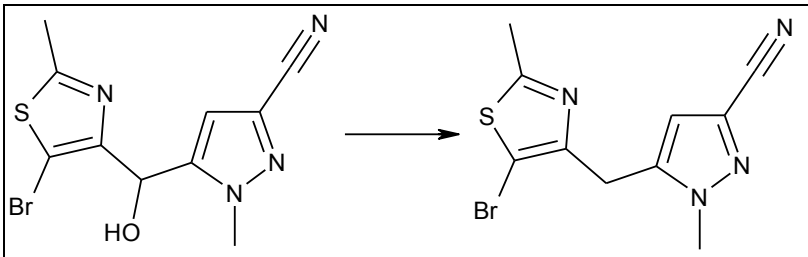
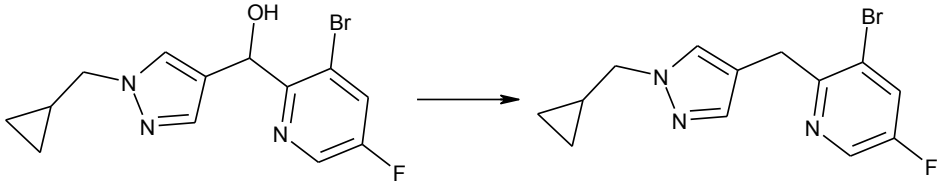
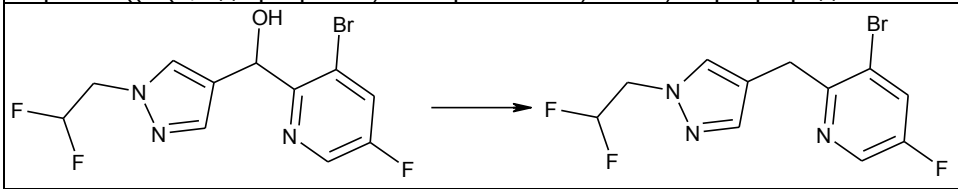
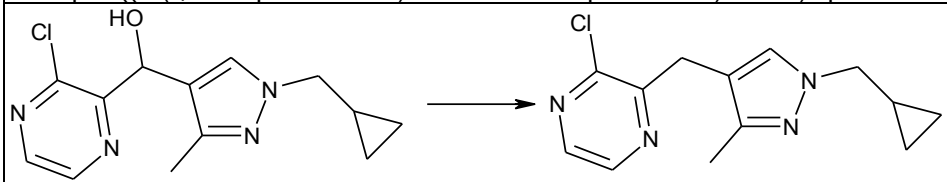
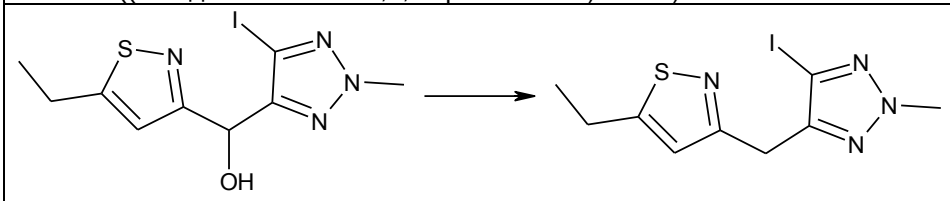
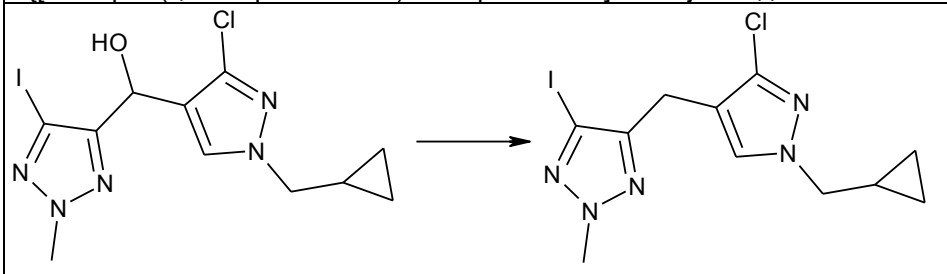
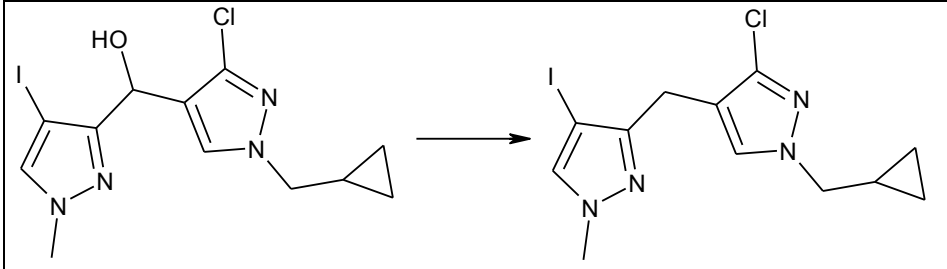
У розчин (5-бром-1,3-тіазол-4-іл)(1-етил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу (700 мг, 2,42 ммоль) у ТФО (20 мл) додавали триетилсилан (7,8 мл, 48 ммоль). Посудину герметично закривали і перемішували отриману суміш при 50 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з елююванням ЕА в ПЕ (0→100 %) з отриманням 4-[(5-бром-1,3-тіазол-4-іл)метил]-1-етил-1H-1,2,3-триазолу (0,6 г, 91 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=273 [M+H]+.

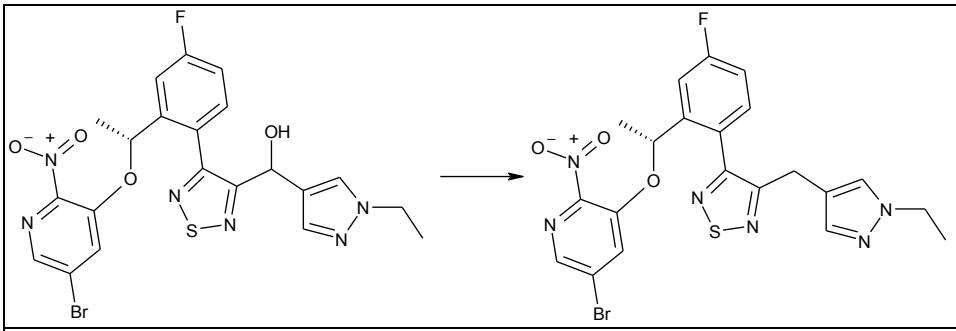
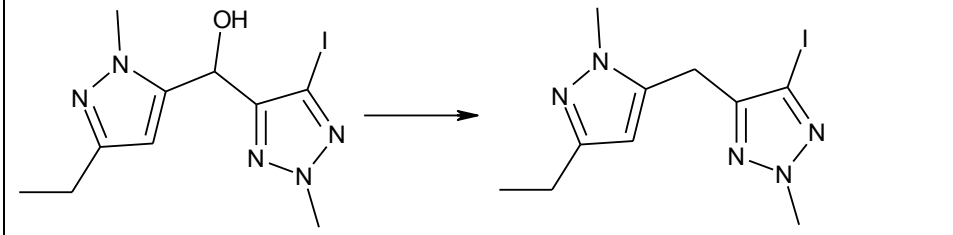
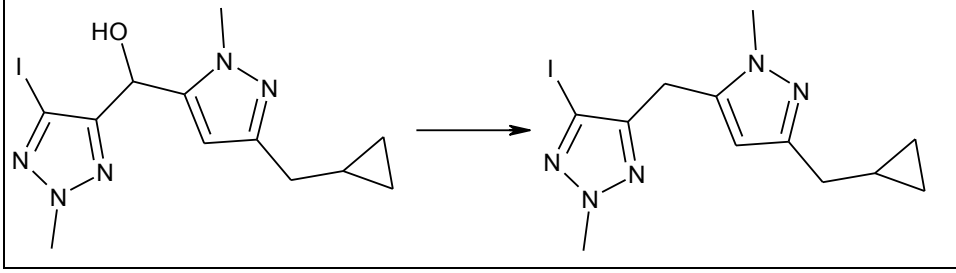
Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

5-бром-1-етил-4-((5-йод-1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил)-1H-піразол	
	m/z (IEP): 395 [M+H]
5-бром-1-етил-4-((4-йод-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)-1H-піразол	

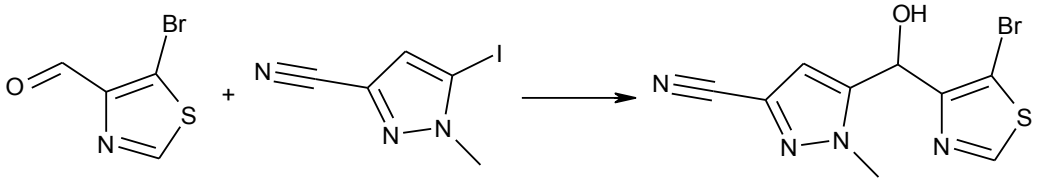
	m/z (IEP): 395 [M+H]
4-((5-бром-1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 408 [M+H]
етил 5-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)ізоксазол-3-карбоксилат	
	m/z (IEP): 363 [M+H]
4-((1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 354 [M+H]
4-[(3-циклобутил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 345 [M+H]
4-[(5-етил-1,2-оксазол-3-іл)метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 319 [M+H]
3-етил-5-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)ізоксазол	
	m/z (IEP): 319 [M+H]
4-((1H-імідазол-2-іл)метил)-5-бром-1-етил-1H-піразол	

 	m/z (IEP): 255 [M+H]
2-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-хлорпіразин	
	m/z (IEP): 301 [M+H]
3-бром-2-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)піридин	
	m/z (IEP): 344 [M+H]
5-((5-бромтіазол-4-іл)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонітрил	
	m/z (IEP): 283 [M+H]
1-(циклопропілметил)-4-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-тріазол-4-іл)метил)-1H-1,2,3-тріазол	
	m/z (IEP): 345 [M+H]
3-(циклопропілметил)-5-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-тріазол-4-іл)метил)ізоксазол	
	m/z (IEP): 345 [M+H]
4-((3-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 388 [M+H]
5-((5-бром-2-метилтіазол-4-іл)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонітрил	

	m/z (IEP): 297 [M+H]
3-бром-2-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-фторпіридин	
	m/z (IEP): 310 [M+H]
3-бром-2-((1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-фторпіридин	
	m/z (IEP): 320 [M+H]
2-хлор-3-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)піразин	
	m/z (IEP): 263 [M+H]
5-етил-3-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)ізотіазол	
	m/z (IEP): 335 [M+H]
4-{[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 378 [M+H]
3-{[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}-4-йод-1-метил-1H-піразол	
	m/z (IEP): 377 [M+H]
(R)-3-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-4-((1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1,2,5-тіадіазол	

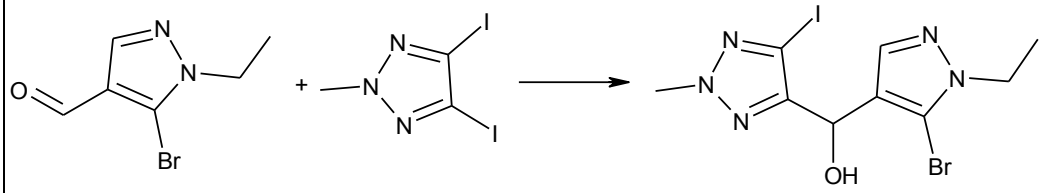
	m/z (IEP): 533 [M+H]
4-((3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 332 [M+H]
4-{[3-(циклопропілметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]метил}-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-тріазол	
	m/z (IEP): 358 [M+H]

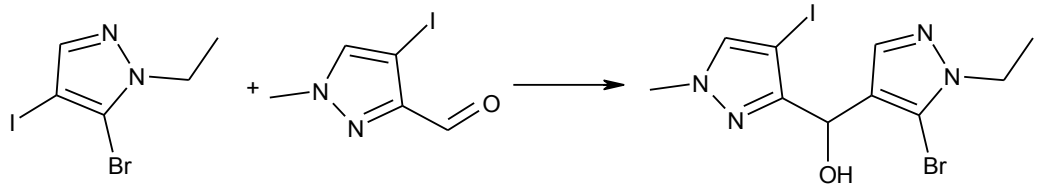
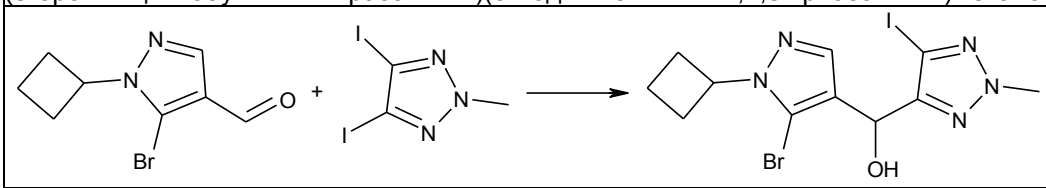
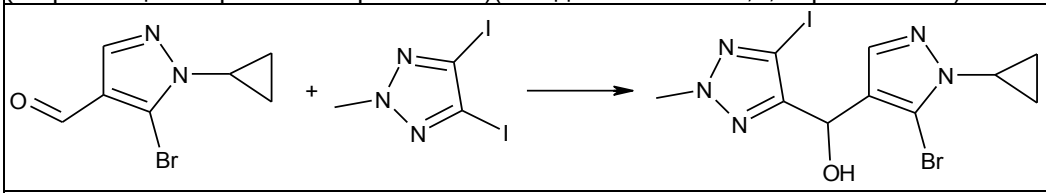
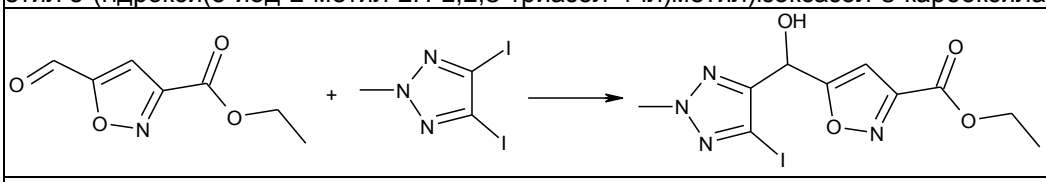
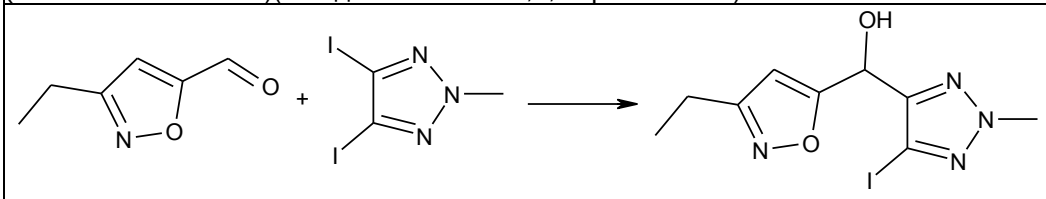
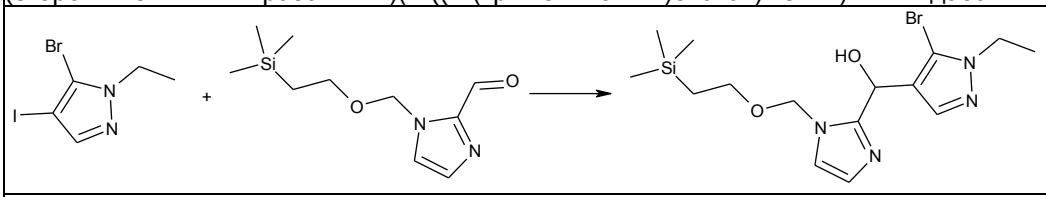
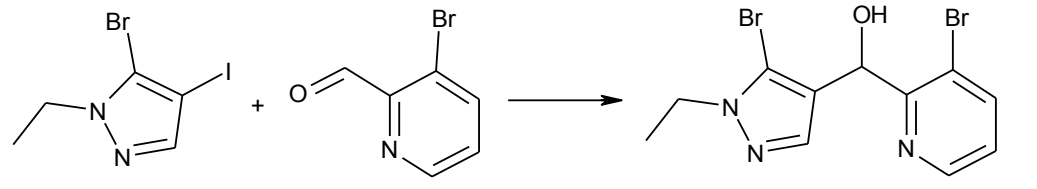
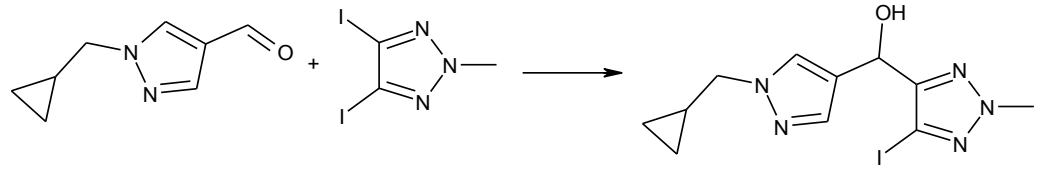
Синтез 5-((5-бромтіазол-4-іл)(гідрокси)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу

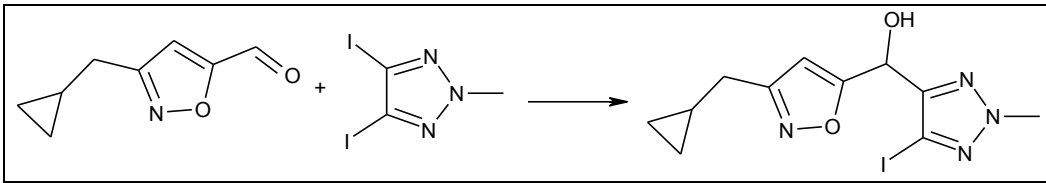
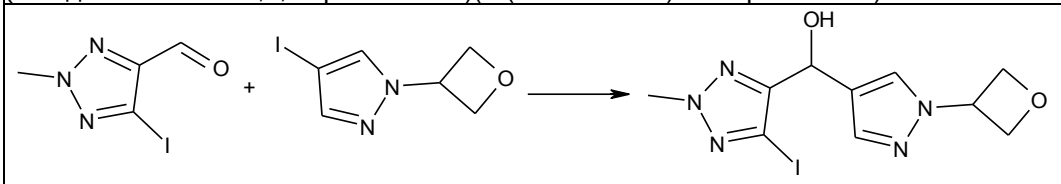
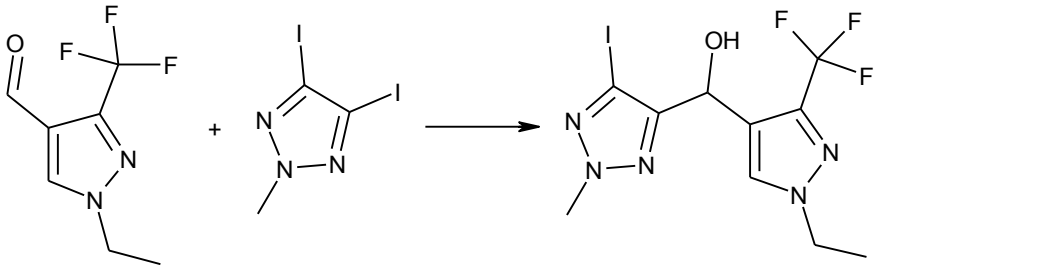
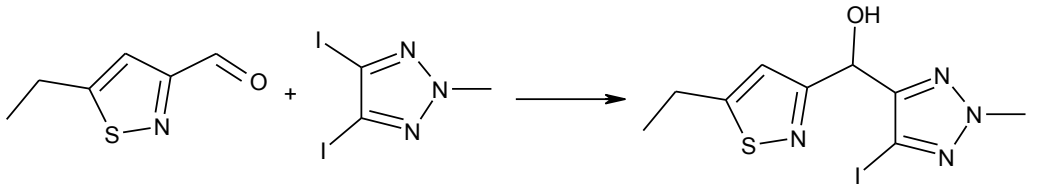
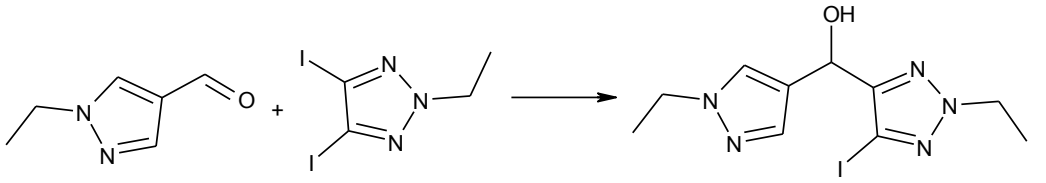
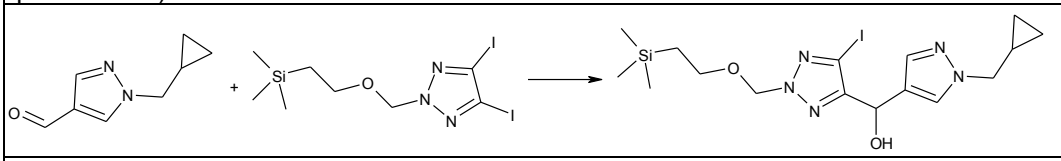
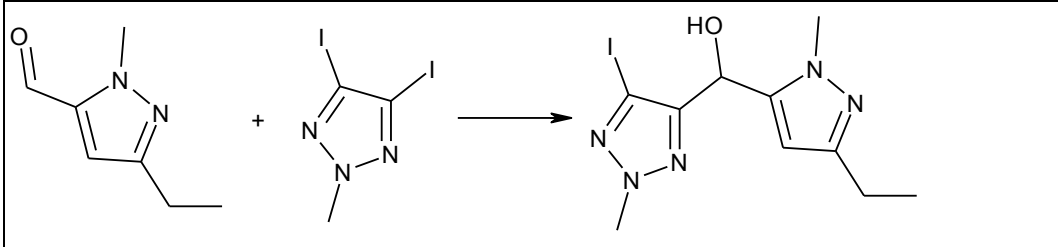


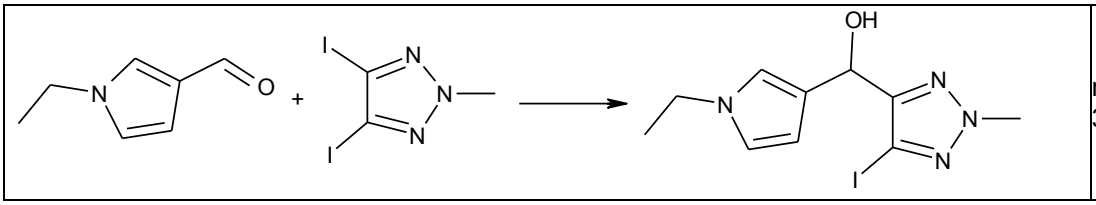
У розчин, що перемішується, 5-йод-1-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу (650 мг, 2,79 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали ізопропілмагнію бромід (3,1 мл, 1 М в ТГФ, 3,1 ммоль) при 0 °C. Після перемішування при 0 °C протягом 30 хв краплями додавали розчин 5-бром-1,3-тіазол-4-карбальдегіду (643 мг, 3,35 ммоль) у ТГФ (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв, гасили насич. NH4Cl (10 мл), екстрагували EtOAc (20 мл x 2). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (50 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 5-((5-бромтіазол-4-іл)(гідрокси)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу (450 мг, 54 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) (m/z): 299 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

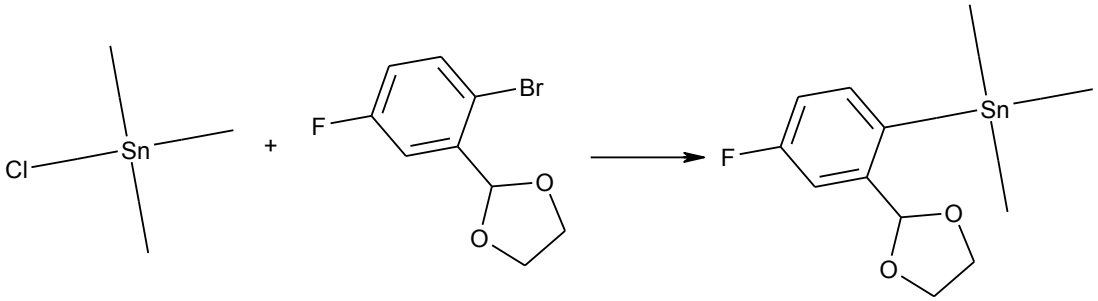
(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 412 [M+H]
(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(4-йод-1-метил-1H-піразол-3-іл)метанол	

	m/z (IEP): 411 [M+H]
(5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 438 [M+H]
(5-бром-1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 424 [M+H]
етил 5-(гідрокси(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)ізоксазол-3-карбоксилат	
	m/z (IEP): 379 [M+H]
(3-етилізоксазол-5-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 335 [M+H]
(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)метанол	
	m/z (IEP): 401 [M+H]
(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(3-бромпіридин-2-іл)метанол	
	m/z (IEP): 360 [M+H]
(1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 360 [M+H]
(3-(циклопропілметил)ізоксазол-5-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	

	m/z (IEP): 361 [M+H]
(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)(1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 362 [M+H]
(1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 402 [M+H]
(5-етилізотіазол-3-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 351 [M+H]
(1-етил-1H-піразол-4-іл)(2-етил-5-йод-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 348 [M+H]
(1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)(5-йод-2-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 476 [M+H]
(3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 348 [M+H]
(1-етил-1H-пірол-3-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	

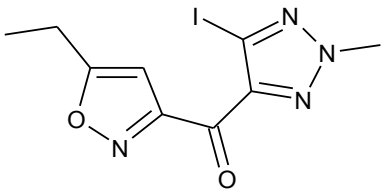
	m/z (IEP): 333 [M+H]

Синтез [2-(1,3-діоксолан-2-іл)-4-фторфеніл]триметилстанану



У суміш 2-(2-бром-5-фторфеніл)-1,3-діоксолану (1,0 г, 4,0 ммоль) у ТГФ (20 мл) краплями додавали n-BuLi (1,78 мл, 4,45 ммоль, 2,5 М) за -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год. Потім у суміш краплями додавали триметилтинхлорид (4,45 мл, 4,45 ммоль, 1,0 М в ТГФ). Отриману суміш перемішували при -78 °С протягом 15 хв. Суміш гасили насич. NH4Cl (50 мл) при 0 °С та екстрагували EtOAc (50 мл х 3). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином (20 мл х 2), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (10 % EtOAc у ПЕ) з отриманням [2-(1,3-діоксолан-2-іл)-4-фторфеніл]триметилстанану (600 мг, вихід: 44 %) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС IEP (m/z): 333 [M+H]+.

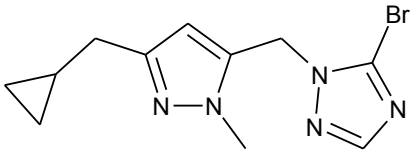
Синтез 4-(5-етил-1,2-оксазол-3-карбоніл)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу



Суміш 5-етил-1,2-оксазол-3-карбонової кислоти (1,6 г, 11,3 ммоль), ЕДКІ (3,36 г, 17,5 ммоль), HOBt (2,37 г, 17,5 ммоль), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (1,25 г, 12,9 ммоль) і ТЕА (2,29 г, 22,7 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемішували при 0 °С. Суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Суміш концентрували у вакуумі та екстрагували ЕА (80 мл × 3). Органічний шар відокремлювали та промивали насич. водн. розчином NaHCO3 (40 мл ×3) і сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ: MeOH=20:1, об./об.) з отриманням 5-етил-N-метокси-N-метил-1,2-оксазол-3-карбоксаміду (1,5 г, 70 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 185 [M+H]+.

Суміш 4,5-дийод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу (1,65 г, 4,93 ммоль) у ТГФ (20 мл) три рази дегазували N2 і додавали до неї ізопропілмагнію бромід (3,79 мл, 4,93 ммоль, 1,3 М у 2-метилтетрагідрофурані) при 0 °С протягом 2 год. В суміш додавали 5-етил-N-метокси-N-метил-1,2-оксазол-3-карбоксамід (0,91 г, 4,93 ммоль) і перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Суміш гасили насич. водн. розчином NH4Cl (100 мл) та екстрагували ЕА (80 мл × 3). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі з отриманням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ: ЕА=2:1, об./об.) з отриманням 4-(5-етил-1,2-оксазол-3-карбоніл)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу (310 мг, 19 %) у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 333 [M+H]+.

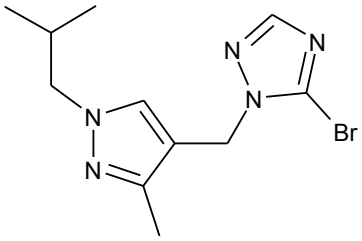
Синтез 5-бром-1-((3-(циклопропілметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-1H-1,2,4-триазолу



У розчин, що перемішується, (3-(циклопропілметил)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метанолу (1,05 г, 6,32 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали SOCl2 (1,40 мл, 19 ммоль) за 0 °С. Після перемішування при к. т. протягом 2 годин реакційну суміш концентрували з отриманням неочищеного 5-(хлорметил)-3-(циклопропілметил)-1-метил-1Н-піразолу (1,16 г, 99 % вихід) у вигляді жовтої олії.

У суміш 5-бром-1Н-1,2,4-триазолу (0,88 г, 5,96 ммоль) та Cs2CO3 (1,94 г, 5,96 ммоль) в ДМФ (30 мл) краплями додавали розчин 5-(хлорметил)-3-(циклопропілметил)-1-метил-1Н-піразолу (1,10 г, 5,96 ммоль) у ДМФ (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш вливали у воду і екстрагували двічі EtOAc. Органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO 4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА = 2:1) і HPX (ChiralPak IA, 250×21,2 мм, В. Д., 5 мкм, 30 % MeOH+0,1 % водн. NH3 в CO2) з отриманням 5-бром-1-((3-(циклопропілметил)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил)-1Н-1,2,4-триазолу (300 мг, 18 % вихід) вигляді безбарвної олії. РХ-МС (IEP) (m/z): 296 [M+H]+.

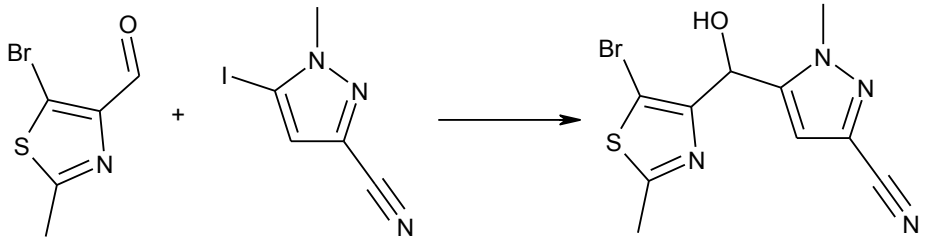
Синтез 5-бром-1-((1-ізобутил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)метил)-1Н-1,2,4-триазолу



До розчину (1-ізобутил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)метанолу (800 мг, 4,76 ммоль) у безводному дихлорметані (30 мл) додавали тіонілхлорид (3,45 мл, 47,6 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Цей реакційний розчин безпосередньо концентрували з отриманням неочищеного 4-(хлорметил)-1-ізобутил-3-метил-1Н-піразолу (950 мг) у вигляді білої твердої речовини.

У розчин неочищеного 4-(хлорметил)-1-ізобутил-3-метил-1Н-піразолу (500 мг, 2,68 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали 3-бром-4Н-1,2,4-триазол (594 мг, 4,01 ммоль) та K2CO3 (925 мг, 6,70 ммоль) в атмосфері N2. Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 18 год. Цей розчин розводили EtOAc. Цей розчин промивали водою (30 мл × 3) і сольовим розчином (30 мл), сушили над Na2SO4 і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (50 % EtOAc у ПЕ), а потім HPX (ChiralCel OD, 250×21,2 мм, 30 % MeOH+0,1 % водн. NH3 в CO2) з отриманням 5-бром-1-((1-ізобутил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)метил)-1Н-1,2,4-триазолу (92 мг, вихід: 12 %) у вигляді безбарвної рідини. РХ/МС (IEP): m/z=298 [M+H]+.

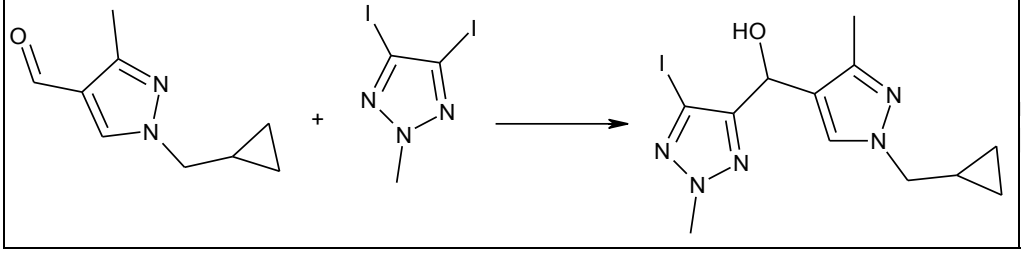
Синтез 5-((5-бром-2-метилтіазол-4-іл)(гідрокси)метил)-1-метил-1Н-піразол-3-карбонітрилу



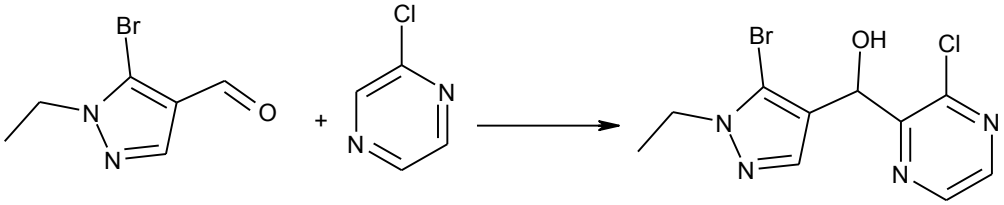
У розчин 5-йод-1-метил-1Н-піразол-3-карбонітрилу (900 мг, 3,86 ммоль) у ТГФ (9 мл) краплями додавали комплекс хлориду ізопропілмагнію та хлориду літію (3,27 мл, 4,25 ммоль, 1,3 М у ТГФ) при 0° С, і суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Через 2 години додавали 5-бром-2-метилтіазол-4-карбальдегід (796 мг, 3,86 ммоль) і перемішували отриману суміш при к. т. протягом ночі. Після ночі реакційну суміш гасили додаванням насич. водн. розчину NH4Cl

(10 мл), екстрагували ЕА (3×10 мл), об'єднували всі органічні фази, промивали насич. водн. розчином NH4Cl (10 мл) і сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→5 % MeOH у ДХМ) з одержанням 5-((5-бром-2-метилтіазол-4-іл)(гідрокси)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонітрилу (553 мг, 46 %) у вигляді жовтої смоли. РХ-МС IEP (m/z): 313 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

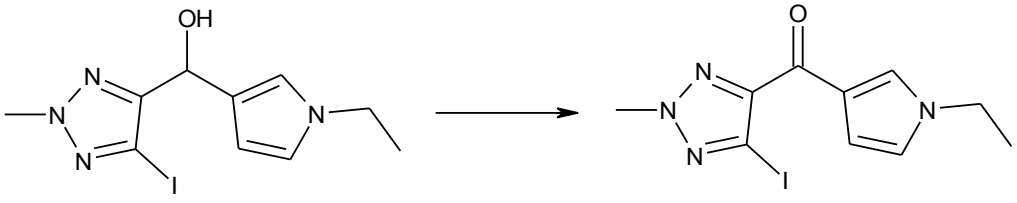
[1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл](5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 374 [M+H]

Синтез (5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(3-хлорпіразин-2-іл)метанолу



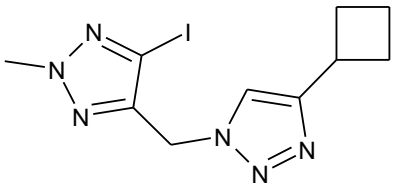
У розчин 2-хлорпіразину (1,00 г, 8,73 ммоль) у ТГФ (35 мл) при -78 °C краплями додавали LiTMP (1,0 М у ТГФ, 11,4 мл, 11,4 ммоль) в атмосфері N2. Після додавання суміш перемішували при -70 °C протягом 0,5 год., потім додавали розчин 5-бром-1-етил-1H-піразол-4-карбальдегіду (2,13 г, 10,5 ммоль) у ТГФ (5 мл). Отриману суміш перемішували при -70 °C протягом 1,5 год. Суміш гасили насич. розчином NH4Cl, потім екстрагували двічі ДХМ (40 мл × 2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (30 % EtOAc у ПЕ) з одержанням (5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(3-хлорпіразин-2-іл)метанолу у вигляді жовтої олії (1,29 г, 47 % вихід). РХ-МС IEP (m/z): 317 [M+H]+.

Синтез (1-етил-1H-пірол-3-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанону



В розчин (1-етил-1H-пірол-3-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу (400 мг, 1,20 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали оксид марганцю (IV) (1,57 г, 18,1 ммоль). Потім суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували, а залишок промивали ДХМ. Фільтрат концентрували, а залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (0 %-50 % ПЕ в ЕА) з отриманням (1-етил-1H-пірол-3-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанону (188 мг, 47 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 331,3 [M+H]+.

Синтез 4-[(4-циклобутил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу

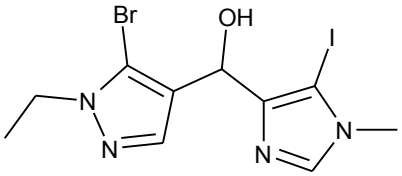


Суміш (5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу (900 мг, 4,00 ммоль) у SOCl2 (5,8 мл, 80 ммоль) перемішували при к. т. протягом 1 год. Суміш гасили насич. водн. розчином NaHCO3 (20 мл) при 0 °C та екстрагували EA (50 мл × 3). Органічний шар об'єднували і сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (50 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 4-(хлорметил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу (900 мг, 87 %) у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 258 [M+H]+.

Суміш 4-(хлорметил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу (900 мг, 3,40 ммоль) та NaN3 (454 мг, 6,90 ммоль) у ДМФ (10 мл) перемішували при 0 °C. Суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Суміш екстрагували EA (50 мл × 3). Органічний шар об'єднували і сушили над безводним Na2SO4, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (50 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 4-(азидометил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу (880 мг, 95 %) у вигляді світло-жовтої олії.

Суміш 4-(азидометил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу (200 мг, 0,75 ммоль), етинілциклобутану (182 мг, 2,27 ммоль), CuSO4 (20 мг, 0,12 ммоль) та аскорбату натрію (20 мг, 0,10 ммоль) у t-BuOH (10 мл) та H2O (10 мл) перемішували при к. т. протягом 2 год. Суміш екстрагували EA (40 мл x 3). Органічний шар об'єднували, промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (5 % MeOH у ДХМ) з отриманням 4-циклобутил-1-[(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил]-1H-1,2,3-триазолу (100 мг, 38 %) у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 345 [M+H]+.

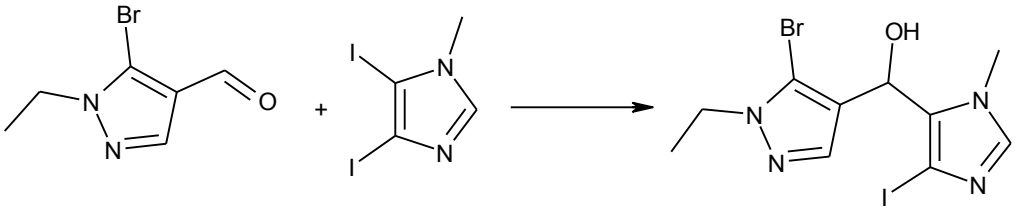
Синтез (5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(5-йод-1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанолу



У суспензію 4,5-дийод-1H-імідазолу (8,0 г, 25,01 ммоль) і LiCl (0,13 г, 3,13 ммоль) у ТГФ (50 мл) при -10 °C краплями додавали метилмагнію бромід (3 M, 6,59 мл, 6,59 ммоль) в атмосфері N2. Суміш перемішували при -10 °C протягом 30 хв. Потім у суміш краплями додавали ізопропілмагнію бромід (1,3 M, 2,65 мл, 3,44 ммоль), отриману суміш перемішували при к. т. протягом 1,5 год. Після цього в суміш додавали 5-бром-1-етил-1H-піразол-4-карбальдегід (6,09 г, 30,0 ммоль) при -10 °C і перемішували отриману суміш при к. т. ще протягом 2 год. Реакційну суміш гасили насич. водн. розчином NH4Cl (50 мл), екстрагували EtOAc (3×50 мл), промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→30 % MeOH у ДХМ) з отриманням (5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(5-йод-1H-імідазол-4-іл)метанолу у вигляді білої твердої речовини (3,5 г, вихід: 35 %). РХ-МС (IEP) m/z: 397 [M+H]+.

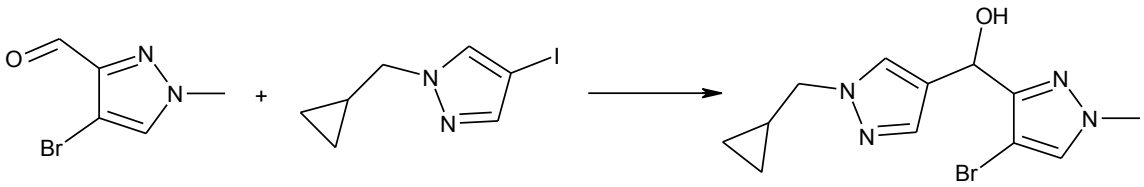
В розчин (5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(5-йод-1H-імідазол-4-іл)метанолу (3,50 г, 8,82 ммоль) у ДМФ (60 мл) при -10 °C додавали карбонат цезію (4,31 г, 13,2 ммоль). Суміш перемішували при -10 °C протягом 15 хв. Після цього в суспензію краплями додавали йодметан (0,60 мл, 9,7 ммоль) і перемішували отриману суміш при -10 °C протягом 1,5 год. Потім реакційну суміш фільтрували, фільтрат розводили водою (50 мл), екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари концентрували, промивали насич. водн. розчином NH4Cl (3×30 мл) і сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→10 % MeOH у ДХМ) з отриманням (5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(5-йод-1-метил-1H-імідазол-4)-іл)метанолу у вигляді білої твердої речовини (903 мг, вихід: 25 %). РХ-МС (IEP) m/z: 411 [M+H]+.

Синтез (5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(4-йод-1-метил-1H-імідазол-5-іл)метанолу



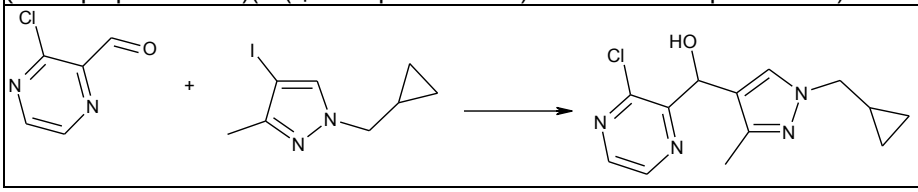
У розчин 4,5-дийод-1-метил-1Н-імідазолу (2,00 г, 5,99 ммоль) в ДХМ (100 мл) при -70 °С краплями додавали етилмагнію бромід (1 М, 6,59 мл, 6,59 ммоль) в атмосфері N2. Суміш перемішували при -70 °С протягом 30 хв. Потім у суміш додавали розчин 5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (1,34 г, 6,59 ммоль) в ДХМ (10 мл) і перемішували при -70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш гасили насич. водн. розчином NH4Cl (50 мл), екстрагували ДХМ (3×50 мл), промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (30 % EtOAc у ПЕ) з отриманням (5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)(4-йод-1-метил-1Н-імідазол-5-іл) метанолу у вигляді жовтої олії (1,80 г, вихід: 73 %). РХ-МС (IEP) m/z: 411 [M+H]+.

Синтез (4-бром-1-метил-1Н-піразол-3-іл)(1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-4-іл)метанолу

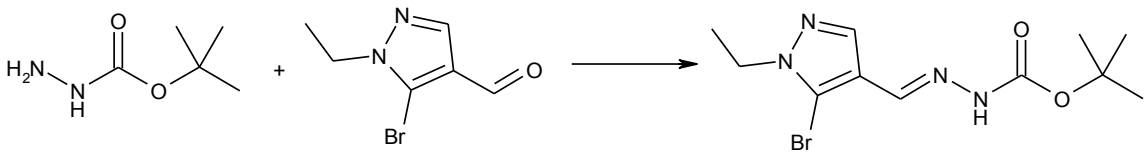


В розчин, що перемішується, 1-(циклопропілметил)-4-йод-1Н-піразолу (415 мг, 1,67 ммоль) в ТГФ (5 мл) краплями додавали i-PrMgCl·LiCl (1,3 мл, 1,3 М в ТГФ, 1,7 ммоль) при 0 °С в атмосфері N2. Після перемішування при 0 °С протягом 1 години додавали розчин 4-бром-1-метил-1Н-піразол-3-карбальдегіду (316 мг, 1,67 ммоль) у ТГФ (1 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 2 годин, гасили насич. NH4Cl (10 мл), екстрагували EtOAc (10 мл), сушили над Na2SO4 і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:EtOAc=1:1) з одержанням (4-бром-1-метил-1Н-піразол-3-іл)(1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-4-іл) метанолу (258 мг, 50 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) (m/z): 311 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

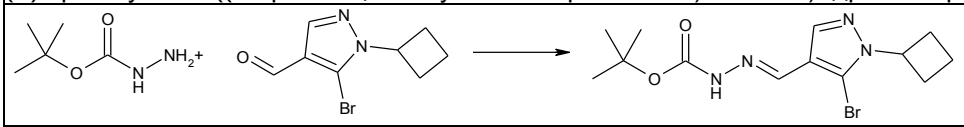
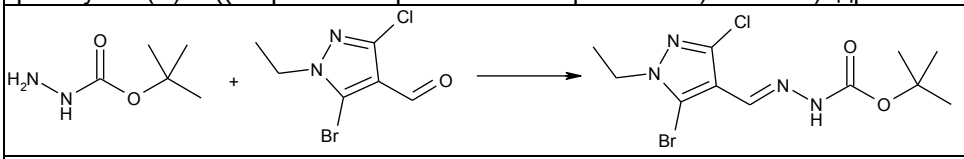
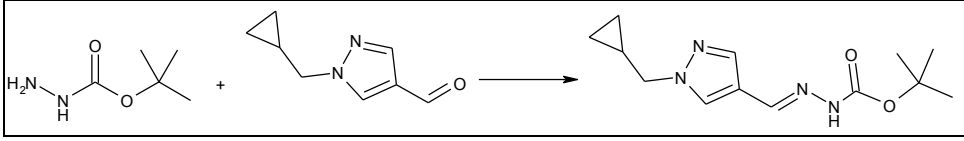
(3-хлорпіразин-2-іл)(1-(циклопропілметил)-3-метил-1Н-піразол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 279 [M+H]

Синтез трет-бутил (Е)-2-((5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метилен)гідразин-1-карбоксилату

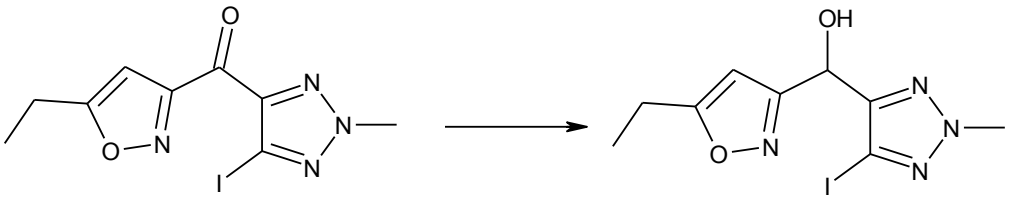


Розчин 5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (3 г, 14,8 ммоль) та (трет-бутоксикарбоніл)гідразину (1,9 г, 14,8 ммоль) в МеОН (30 мл) перемішували при 25 °С протягом 12 год. Суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного трет-бутил (Е)-2-((5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метилен)гідразин-1-карбоксилату (4,71 г, 100 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХ/МС (IEP): m/z=317 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

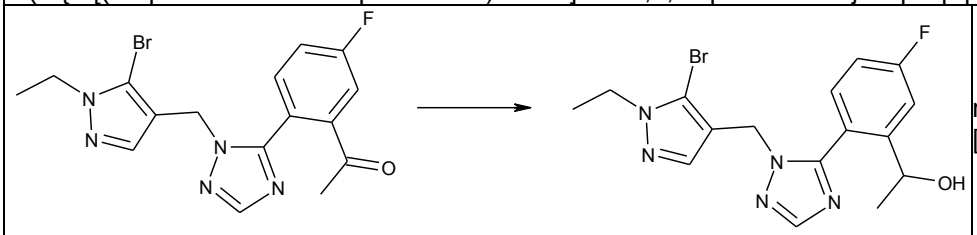
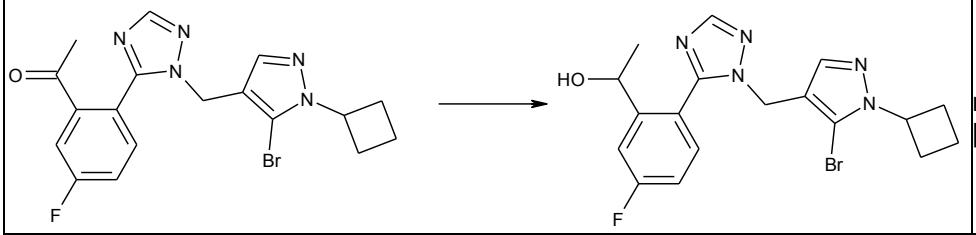
(E)-трет-бутил 2-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метилен)гідразинкарбоксилат	
	m/z (IEP): 343 [M+H]
трет-бутил (E)-2-((5-бром-3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл)метилен)гідразин-1-карбоксилат	
	m/z (IEP): 351 [M+H]
трет-бутил (E)-2-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метилен)гідразин-1-карбоксилат	
	m/z (IEP): 265 [M+H]

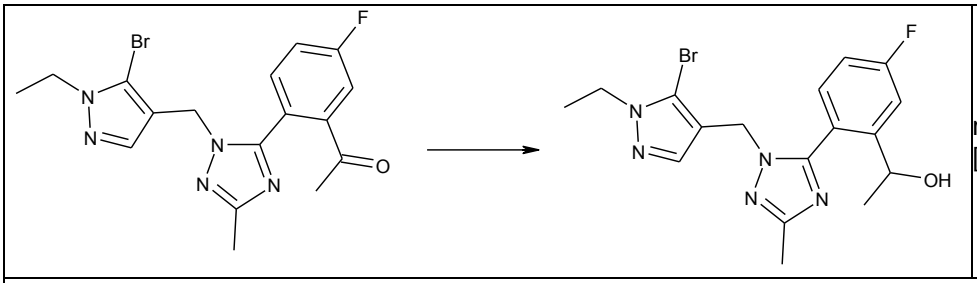
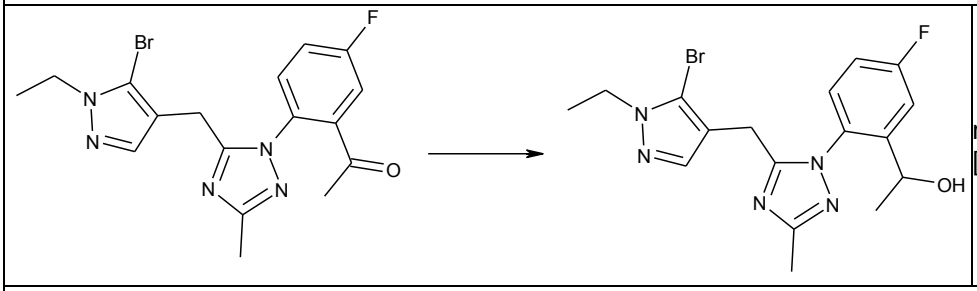
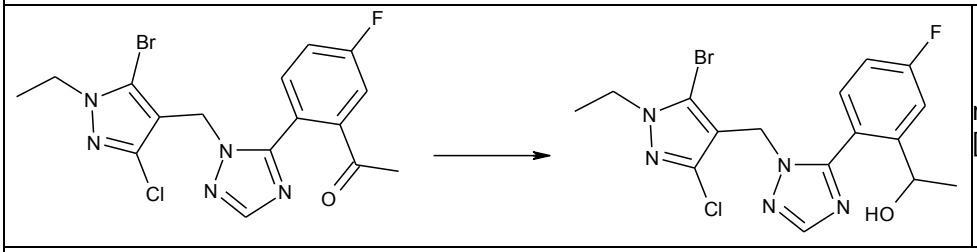
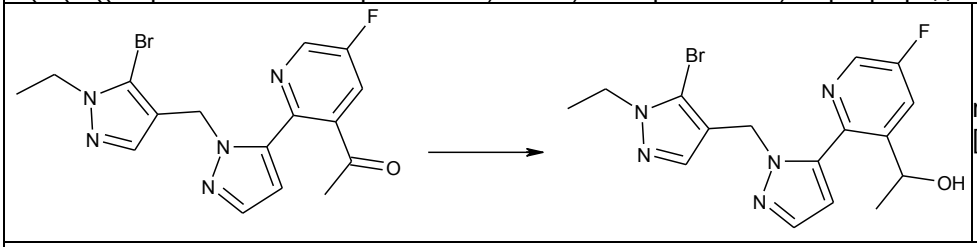
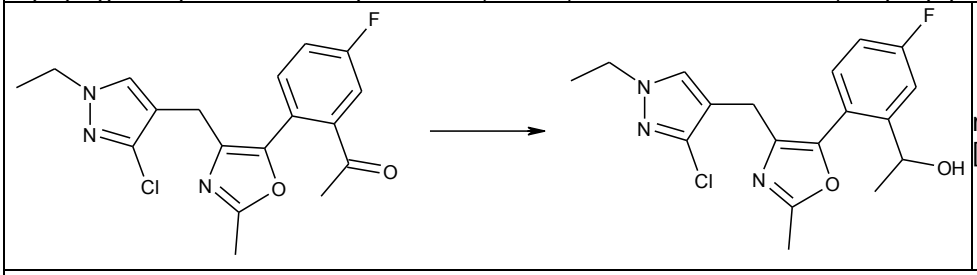
Синтез (5-етил-1,2-оксазол-3-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу

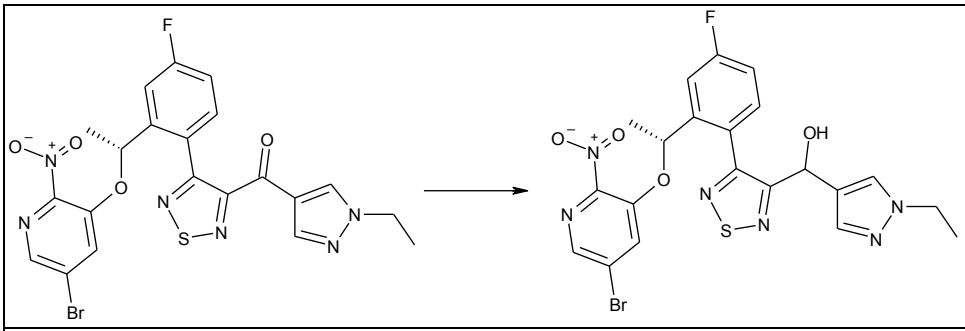
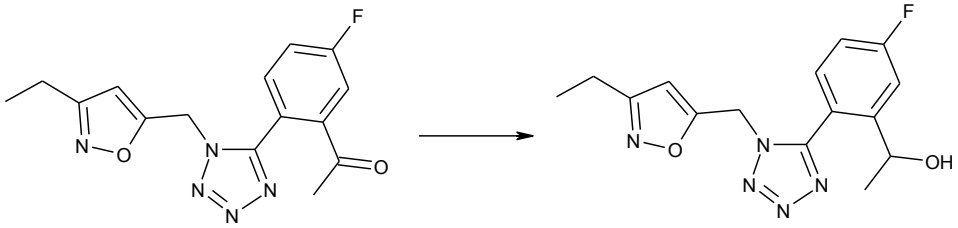
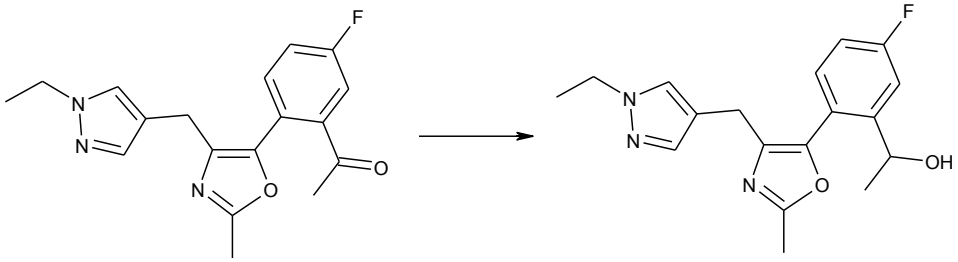
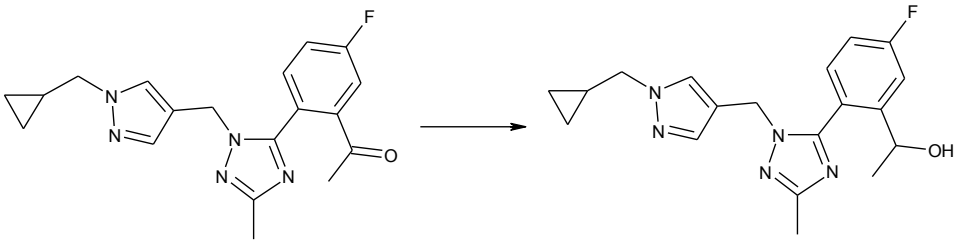
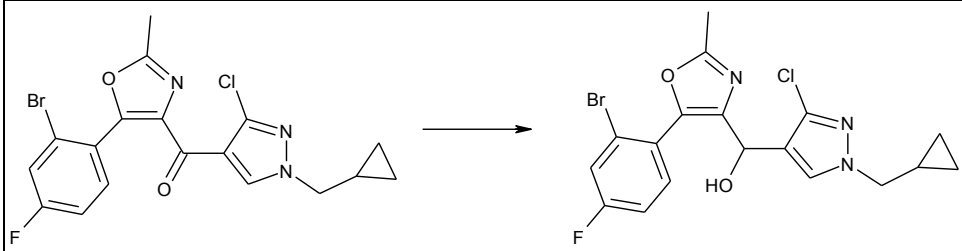
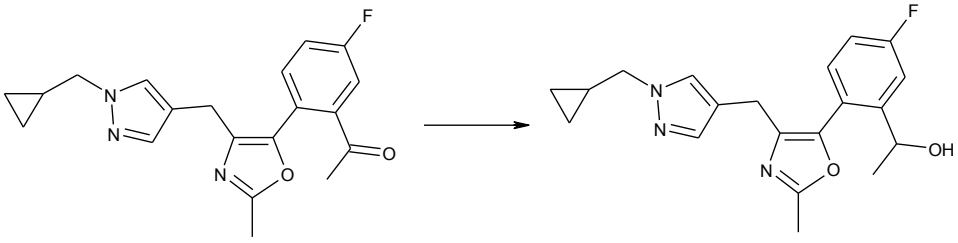


Суміш 4-(5-етил-1,2-оксазол-3-карбоніл)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу (310 мг, 0,93 ммоль) у MeOH (2 мл) додавали NaBH4 (35 мг, 0,93 ммоль), перемішували при к. т. протягом 1 год. Суміш гасили насич. водн. розчином NH4Cl (10 мл) при 0 °C та екстрагували EA (20 мл × 3). Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували і концентрували з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ: EA=1:1, об./об.) з отриманням (5-етил-1,2-оксазол-3-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу (150 мг, 48,1 %) у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 335 [M+H]+.

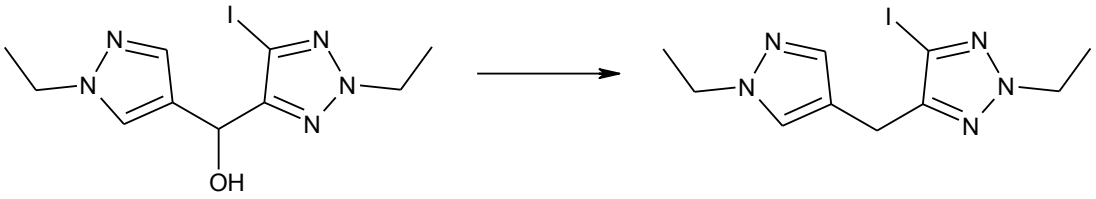
Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-(2-{1-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-іл}-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 394 [M+H]
1-(2-(1-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етанол	
	m/z (IEP): 420 [M+H]
1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етанол	

	m/z (IEP): 408 [M+H]
1-(2-(5-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 408 [M+H]
1-(2-{1-[(5-бром-3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-іл}-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 428 [M+H]
1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторпіридин-3-іл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 394 [M+H]
1-(2-(4-((3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 364 [M+H]
(4-(2-((R)-1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-1,2,5-тіадіазол-3-іл)(1-етил-1H-піразол-4-іл)метанол	

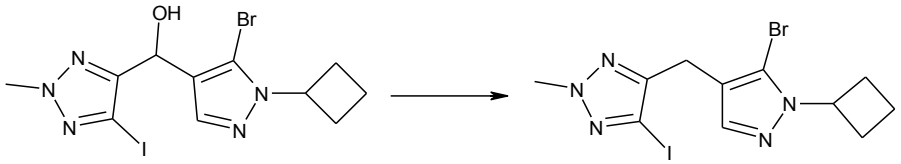
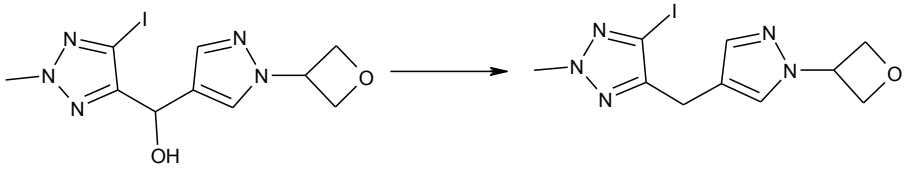
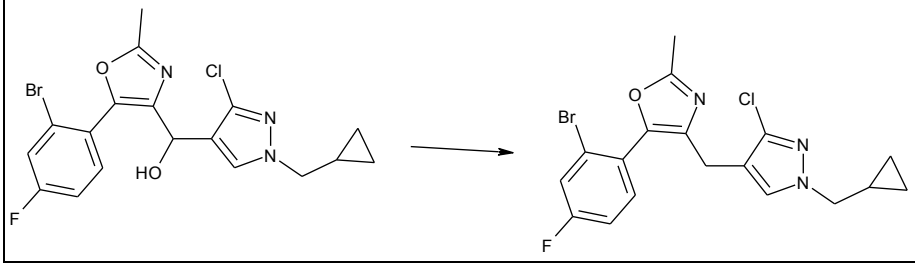
	m/z [M+H] (IEP): 549
1-(2-(1-((3-етилізоксазол-5-іл)метил)-1H-тетразол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z [M+H] (IEP): 318
1-(2-(4-((1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z [M+H] (IEP): 330
1-(2-(1-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z [M+H] (IEP): 356
[5-(2-бром-4-фторфеніл)-2-метил-1,3-оксазол-4-іл][3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]метанол	
	m/z [M+H] (IEP): 440
1-[2-(4-{[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-1,3-оксазол-5-іл)-5-фторфеніл]етан-1-ол	
	m/z [M+H] (IEP): 390

Синтез 2-етил-4-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-йод-2H-1,2,3-триазолу

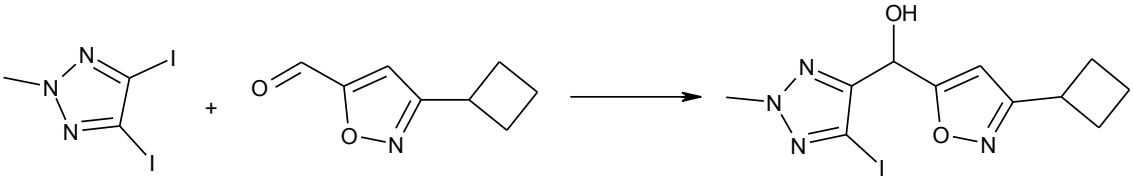


В розчин (1-етил-1H-піразол-4-іл)(2-етил-5-йод-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу (190 мг, 0,547 ммоль) у ДХМ (1 мл), додавали Et3SiH (191 мг, 1,64 ммоль) та ТФО (250 мг, 2,19 ммоль) при 0 °C, а потім суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Суміш концентрували, підлужували за допомогою насич. водн. NaHCO3 до pH 7, потім екстрагували ДХМ (15 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (15 мл) і сушили над Na2SO4, потім концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 10→50 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 2-етил-4-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-йод-2H-1,2,3-триазолу (184 мг, вихід: 98 %) у вигляді блідо-жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 332,0 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

4-[(5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 422 [M+H]
4-йод-2-метил-5-((1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол-4-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 346 [M+H]
5-(2-бром-4-фторфеніл)-4-{[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-1,3-оксазол	
	m/z (IEP): 424 [M+H]

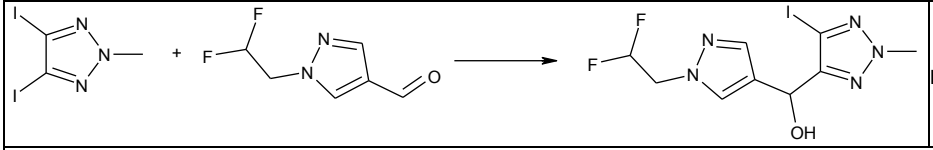
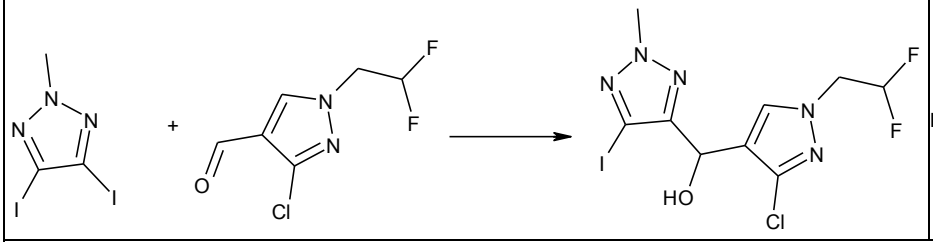
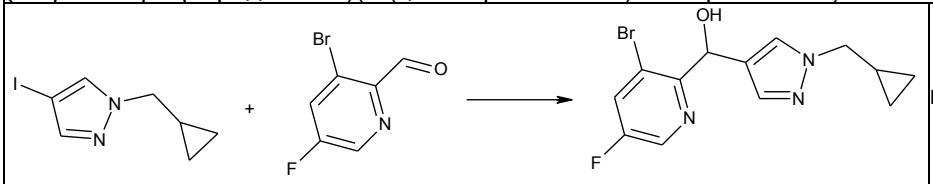
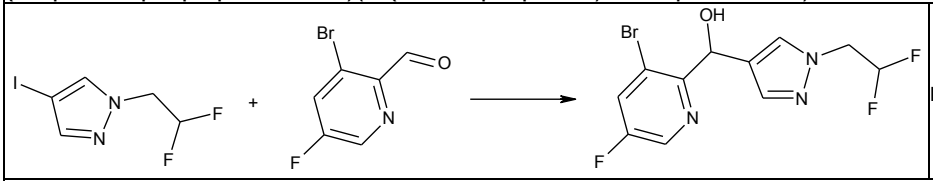
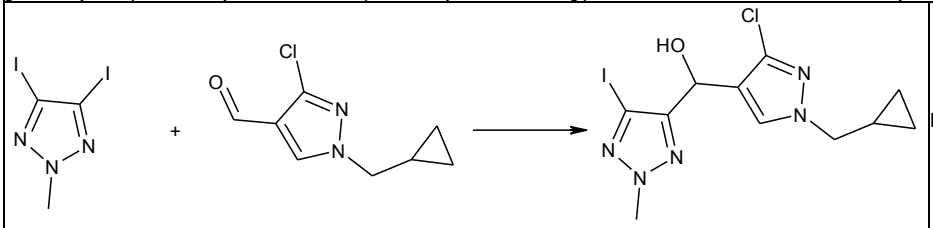
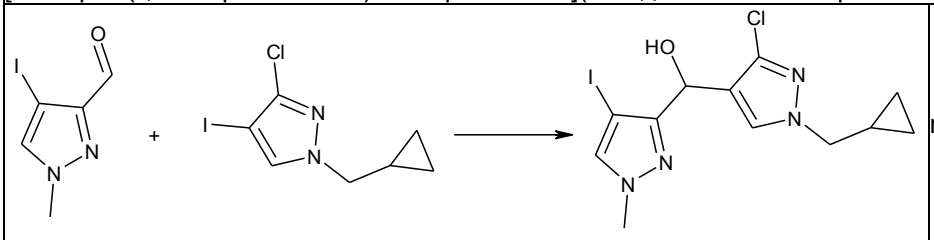
Синтез (3-циклобутилізоксазол-5-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу

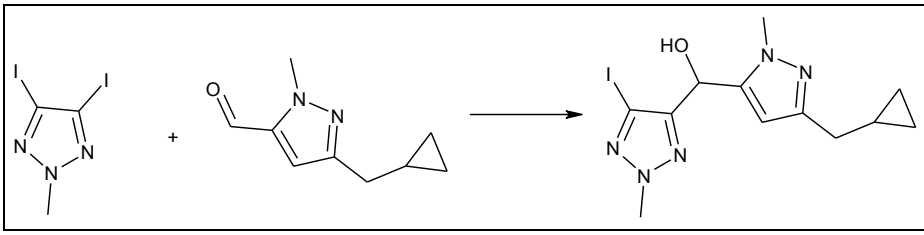


У розчин 4,5-дийод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу (1,1 г, 3,18 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали бромід ізопропілмагнію (3,2 мл) при -15 °C. Після того, як суміш перемішували протягом 1 години, додавали розчин 3-циклобутил-1,2-оксазол-5-карбальдегіду (400 мг, 2,65 ммоль) у ТГФ (10 мл). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували EtOAc (100 мл). Об'єднані шари EtOAc промивали сольовим розчином, сушили

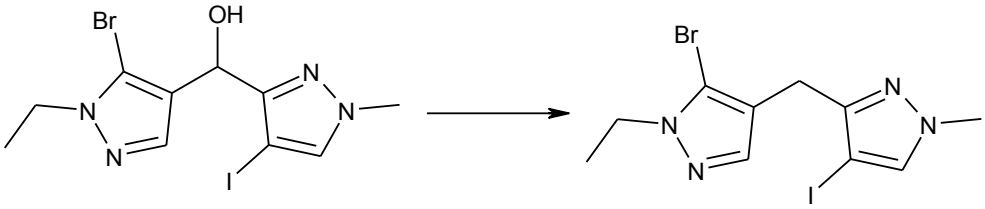
над Na2SO4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з елююванням MeOH в ДХМ (0 → 5 %) з отриманням (3-циклобутилізоксазол-5-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу (420 мг, 44 %) у вигляді блідо-жовтої олії. РХ/МС (IEP): m/z=361 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

(1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 370 [M+H]
(3-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 404 [M+H]
(3-бром-5-фторпіридин-2-іл)(1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 326 [M+H]
(3-бром-5-фторпіридин-2-іл)(1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 336 [M+H]
[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл](5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	
	m/z (IEP): 394 [M+H]
[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл](4-йод-1-метил-1H-піразол-3-іл)метанол	
	m/z (IEP): 393 [M+H]
[3-(циклопропілметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл](5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол	

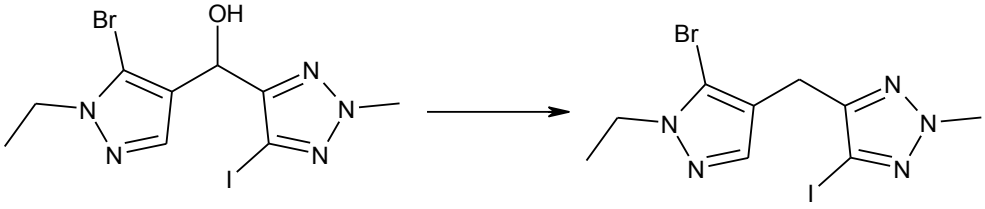
	m/z (IEP): 374 [M+H]

Синтез 5-бром-1-етил-4-((4-йод-1-метил-1H-піразол-3-іл)метил)-1H-піразолу



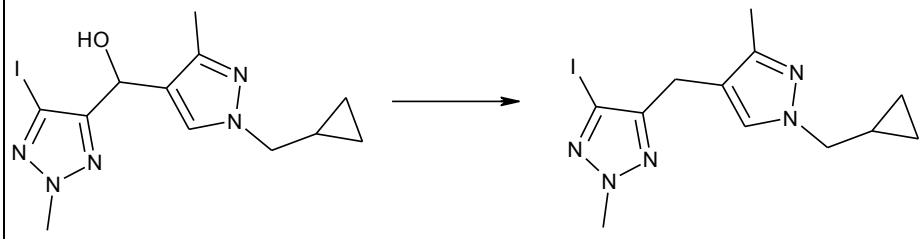
В розчин (5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(4-йод-1-метил-1H-піразол-3-іл)метанолу (800 мг, 1,90 ммоль) у ДХМ (5 мл) додавали триетилсилан (1,80 г, 15,6 ммоль) та ТФО (1,45 мл, 19,5 ммоль) при 0 °C. Після перемішування при 0 °C протягом 2 годин суміш нейтралізували до pH 8 за допомогою насич. NaHCO3. Отриману суміш розводили EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→60 % EA в ПЕ) з одержанням 5-бром-1-етил-4-((4-йод-1-метил-1H-піразол-3-іл)метил)-1H-піразолу у вигляді жовтої олії (700 мг, вихід: 91 %). РХ-МС IEP (m/z): 395 [M+H]+.

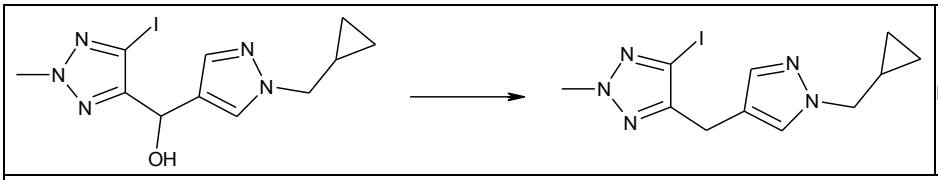
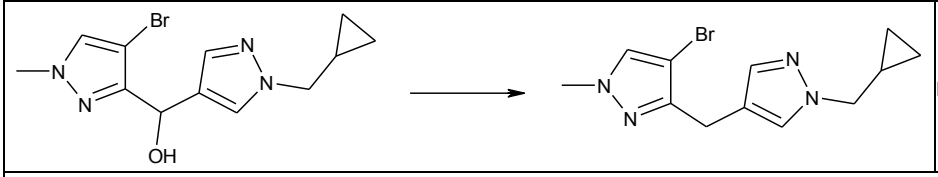
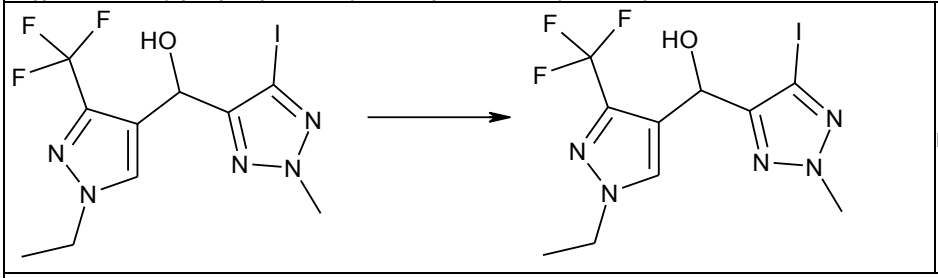
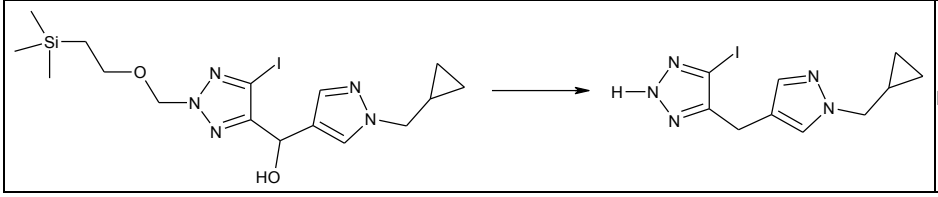
Синтез 4-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу



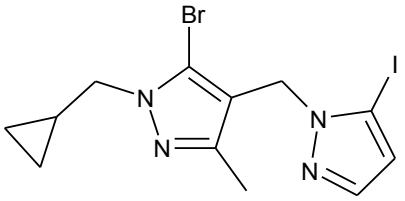
Суміш (5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу (800 мг, 1,94 ммоль) і ТЕС (2,8 мл, 16 ммоль) у ТФО (5 мл) перемішували при 30 °C протягом 0,5 год. Суміш доводили до pH 8 за допомогою NaHCO3 при 0 °C, а потім екстрагували EA (50 мл × 2). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (30 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 4-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазолу (750 мг, вихід: 97 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 396 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

4-{[1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-тріазол	
	m/z (IEP): 358 [M+H]
4-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	

	m/z (IEP): 344 [M+H]
4-бром-3-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-1-метил-1H-піразол	
	m/z (IEP): 295 [M+H]
4-((1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 386 [M+H]
4-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-2H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 330 [M+H]

Синтез 5-бром-1-(циклопропілметил)-4-((5-йод-1H-піразол-1-іл)метил)-3-метил-1H-піразолу



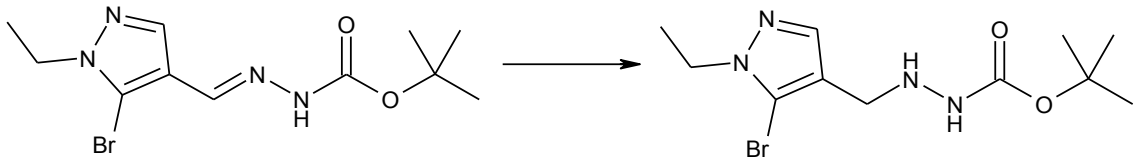
У розчин 5-бром-1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегіду (1,00 г, 4,11 ммоль) у ТГФ (20 мл) краплями додавали DIBAL-H (5,50 мл, 8,23 ммоль) при -78 °C в атмосфері N2. Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 2 год. в атмосфері N2. Реакційну суміш залишали нагріватися до к. т. У реакційну суміш додавали насич. розчин тетрагідрату тартрату калію-натрію і перемішували при к. т. протягом 2 год. Суміш двічі екстрагували EtOAc, а об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з отриманням (5-бром-1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метанолу (800 мг, 79 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 245 [M+H]+.

До розчину (5-бром-1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метанолу (1,50 г, 6,12 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали SOCl2 (1,4 мл, 18 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували з отриманням неочищеного 5-бром-4-(хлорметил)-1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразолу (1,6 г, 99 %) у вигляді безбарвної олії.

У суміш 5-йод-1H-піразолу (662 мг, 3,42 ммоль) та K2CO3 (1,41 г, 10,2 ммоль) в ДМФ (30 мл) краплями додавали розчин 5-бром-4-(хлорметил)-1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразолу (900 мг, 3,45 ммоль) у ДМФ (1 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 80 °C протягом 8 годин в атмосфері N2. Суміш охолоджували до к. т. та розводили EtOAc. Цю суміш промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії та додатково очищали за допомогою HPX з

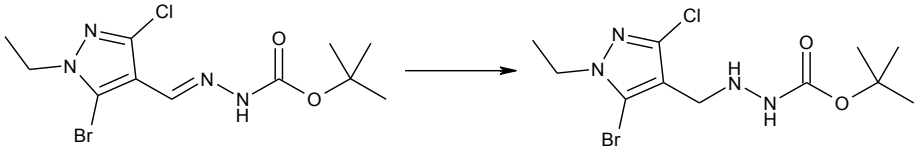
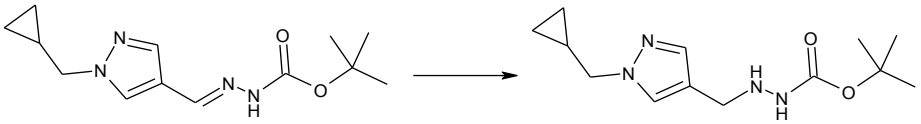
отриманням 5-бром-1-(циклопропілметил)-4-((5-йод-1H-піразол-1-іл)метил)-3-метил-1H-піразолу (170 мг, 12 %) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС (IEP) m/z: 421 [M+H]+.

Синтез трет-бутил 2-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)гідразин-1-карбоксилату

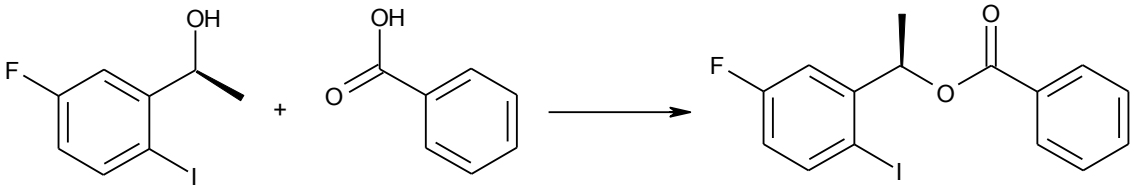


У розчин трет-бутил (E)-2-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метилен)гідразин-1-карбоксилату (4,71 г, 14,8 ммоль) в AcOH (15 мл) та MeOH (10 мл) додавали NaBH3CN (1,20 г, 18,9 ммоль) при к. т. Отриману суміш перемішували при 25 °C протягом 12 год. Після концентрації при зниженому тиску залишок розчиняли в EtOAc, промивали водн. Na2CO3 і сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0→30 % EtOAc у ПЕ) з отриманням трет-бутил 2-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)гідразин-1-карбоксилату (3,5 г, 69 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=319 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

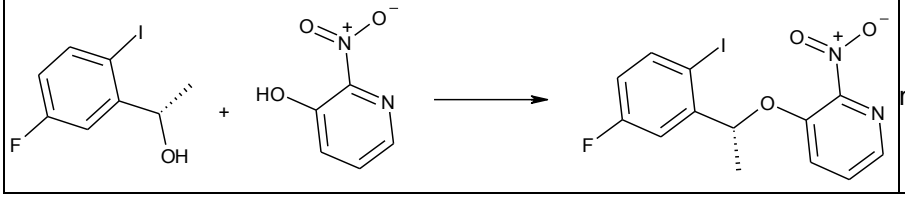
трет-бутил 2-((5-бром-3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)гідразин-1-карбоксилат	
	m/z (IEP): 353 [M+H]
трет-бутил 2-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)гідразин-1-карбоксилат	
	m/z (IEP): 267 [M+H]

Синтез (R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етилбензоату

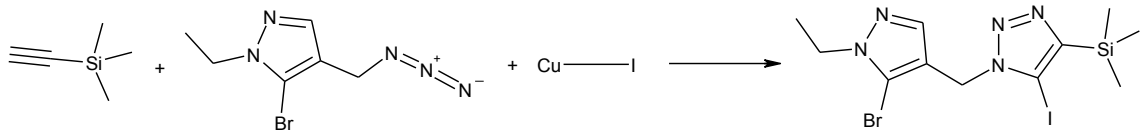


У суміш (1S)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етан-1-олу (1,00 г, 3,76 ммоль), бензойної кислоти (0,550 г, 4,51 ммоль) і трифенілфосфіну (1,18 г, 4,51 ммоль) у ТГФ (30 мл) краплями додавали ДІАД (0,89 мл, 4,5 ммоль) при 0 °C в атмосфері N2. Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі, вливали у воду, потім екстрагували EtOAc (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 1→5 % етилацетат у петролейному етері) з отриманням (1R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етил бензоату (1,2 г, 86 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=371 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

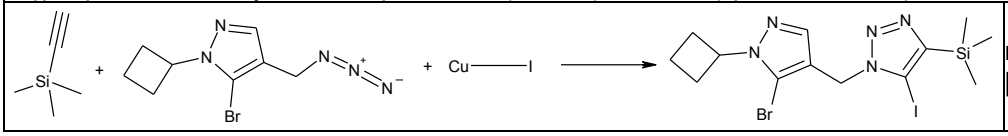
(R)-3-(1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 389 [M+H]

Синтез 1-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-йод-4-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазолу

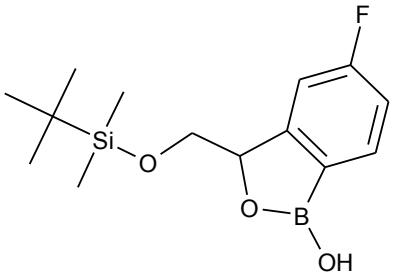


У розчин 4-(азидометил)-5-бром-1-етил-1H-піразолу (1,20 г, 5,21 ммоль) в MeCN (15 мл) додавали CuI (1,12 г, 5,89 ммоль), ДІПЕА (760 мг, 5,89 ммоль), NBS (1,05 г, 5,89 ммоль) та етинілтриметилсилан (0,83 мл, 5,9 ммоль). Потім суміш тричі дегазували N2 і перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували, а залишок обробляли крижаною водою та EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→20 % MeOH у ДХМ) з отриманням 1-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-йод-4-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазолу (320 мг, вихід: 14 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 454 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-4-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-тріазол	
	m/z (IEP): 480 [M+H]

Синтез 3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-5-фторбензо[c][1,2]оксаборол-1(3H)-олу



У розчин (5-фтор-2-йодофеніл)метанолу (10,0 г, 39,7 ммоль) у CHCl3 (150 мл) додавали діоксид марганцю (3,4 г, 39,7 ммоль). Отриману суміш перемішували при 66 °C протягом ночі. Після охолодження до к. т. реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→30 % EA в ПЕ) з одержанням 5-фтор-2-йодбензальдегіду (9,1 г, вихід: 92 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 251 [M+H]+

В атмосфері N2 розчин метилтрифенілфосфонію броміду (14,7 г, 41,1 ммоль) у сухому ТГФ (100 мл) охолоджували до -10 °C і додавали трет-бутоксид калію (4,60 г, 41,1 ммоль). Через 15 хв додавали 5-фтор-2-йодбензальдегід (8,60 г, 34,2 ммоль), а реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Додавали крижану воду (150 мл) та екстрагували суміш EA (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na2SO4, фільтрували та випарювали у вакуумі при 25 °C. Залишок очищали флеш-хроматографією

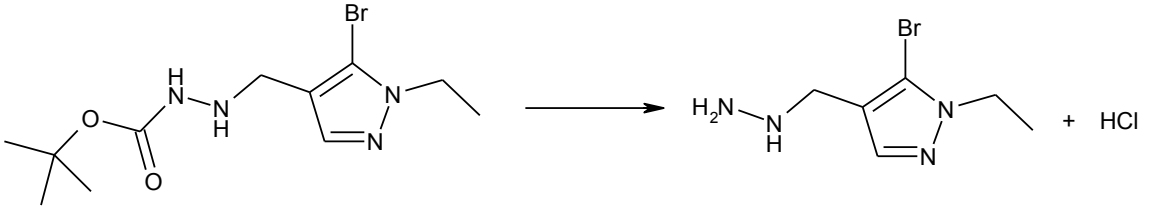
(0→20 % EA в ПЕ) з одержанням 2-етеніл-4-фтор-1-йодбензолу (10 г, вихід: 118 %) у вигляді безбарвної олії, що містить розчинники. РХ-МС (IEP) m/z: 249 [M+H]+.

У розчин 2-етеніл-4-фтор-1-йодбензолу (8,50 г, 34,3 ммоль) у t-BuOH (75 мл) та H2O (25 мл) додавали N-метилморфолін N-оксид (12,0 г, 51,4 ммоль, 50 % у воді) та K2OsO4·2H2O (0,10 г, кат.). Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 48 год. Реакційну суміш гасили додаванням насич. водн. розчину Na2S2O3. Суміш перемішували при к. т. ще протягом 4 год. Суміш екстрагували EA (50 мл × 3), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→100 % EA в ПЕ) з одержанням 1-(5-фтор-2-йодофеніл)етан-1,2-діолу (6,1 г, вихід: 63 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 283 [M+H]+

У розчин 1-(5-фтор-2-йодофеніл)етан-1,2-діолу (5,30 г, 18,8 ммоль) в ДМФ (50 мл) додавали імідазол (2,60 г, 37,6 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (3,00 г, 19,7 ммоль). Суміш перемішували при к. т. протягом ночі, розводили водою, а потім екстрагували EA (30 мл 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл) сушили над безводним Na2SO4, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→50 % EA в ПЕ) з одержанням 2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-1-(5-фтор-2-йодофеніл)етан-1-олу (6,4 г, вихід: 86 %). РХ-МС IEP (m/z): 397 [M+H]+

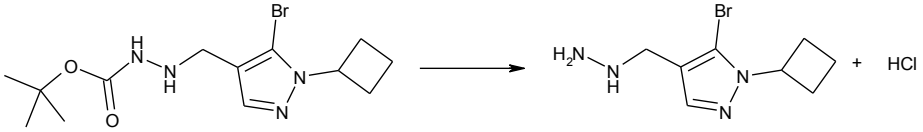
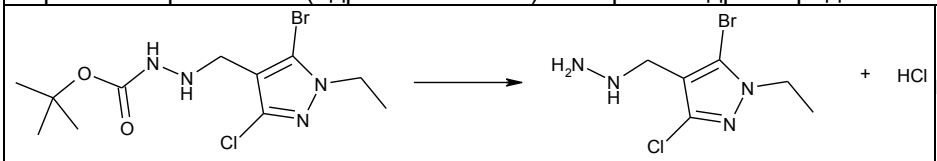
У розчин 2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-1-(5-фтор-2-йодофеніл)етан-1-олу (3,0 г, 7,6 ммоль) у ТГФ (40,0 мл) краплями додавали i-PrMgCl (14,6 мл, 18,9 ммоль, 1,3 М) при 0 °C. Суміш перемішували при к. т. протягом 1 год. До суміші краплями додавали триметилборат (2,00 г, 18,9 ммоль) при 0 °C і продовжували перемішування при к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш гасили насич. водн. NH4Cl та екстрагували EA (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і фільтрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→100 % EA в ПЕ) з отриманням 3-{[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]метил}-5-фтор-1,3-дигідро-2,1-бензоксаборол-1-олу (1,3 г, вихід: 58 %) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС IEP (m/z): 297 [M+H]+.

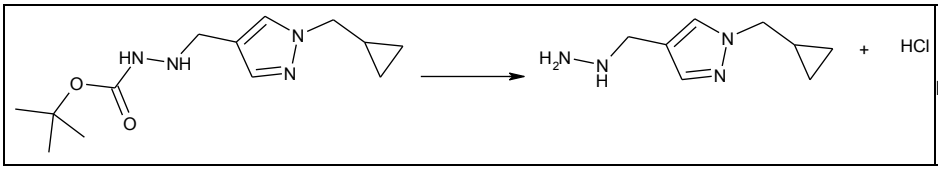
Синтез 5-бром-1-етил-4-(гідразинілметил)-1H-піразол гідрохлориду



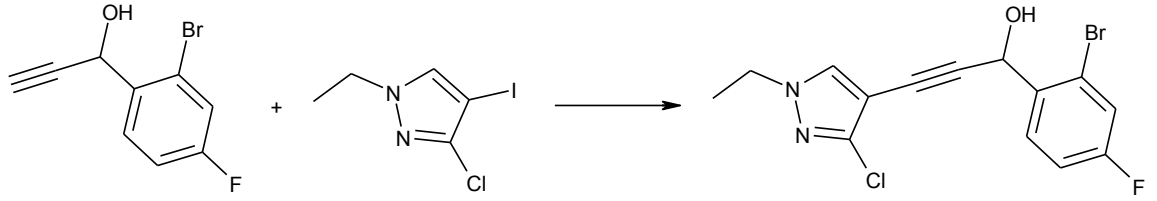
У розчин трет-бутил 2-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)гідразин-1-карбоксилату (3,5 г, 11 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали розчин HCl у діоксані (10 мл, 4 н.). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 12 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок розтирали з ПЕ. Отримані тверді речовини збирали за допомогою фільтрації, промивали ПЕ і сушили у вакуумі з отриманням 5-бром-1-етил-4-(гідразинілметил)-1H-піразолу гідрохлориду (2,5 г, 89 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=219 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

5-бром-1-циклобутил-4-(гідразинілметил)-1H-піразол гідрохлорид	
	m/z (IEP): 245 [M+H]
5-бром-3-хлор-1-етил-4-(гідразинеїлметил)-1H-піразол гідрохлорид	
	m/z (IEP): 253 [M+H]
1-(циклопропілметил)-4-(гідразинілметил)-1H-піразол гідрохлорид	

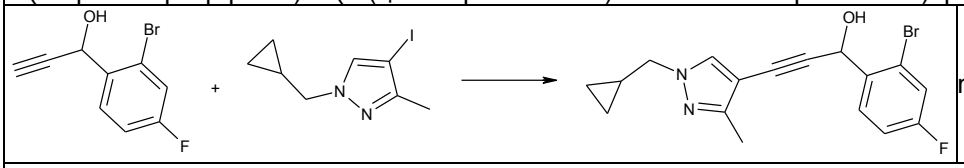
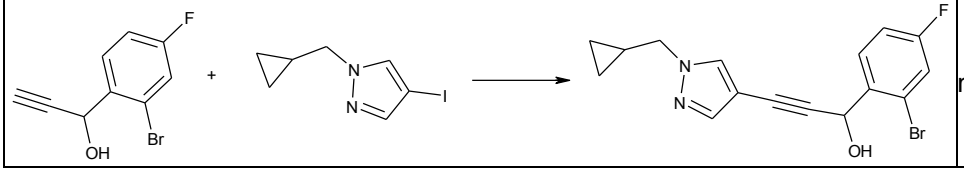
	m/z (IEP): 167 [M+H]

Синтез 1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл)проп-2-ін-1-олу

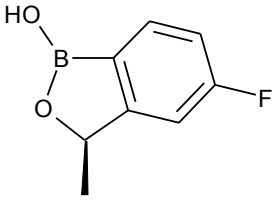


У суміш 1-(2-бром-4-фторфеніл) проп-2-ін-1-олу (4,00 г, 17,5 ммоль) і 3-хлор-1-етил-4-йод-1H-піразолу (4,90 г, 19,2 ммоль) у триетиламіні (40 мл) додавали Pd(PPh3)2Cl2 (1,2 г, 1,7 ммоль) та CuI (0,67 г, 3,5 ммоль). Реакційний розчин перемішували при к. т. протягом 18 годин в атмосфері N2. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, а залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→50 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл) проп-2-ін-1-олу (3,3 г, 53 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 357 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)проп-2-ін-1-ол	
	m/z (IEP): 363 [M+H]
1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-[1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]проп-2-ін-1-ол	
	m/z (IEP): 349 [M+H]

Синтез (R)-5-фтор-3-метилбензо[c][1,2]оксаборол-1(3H)-олу

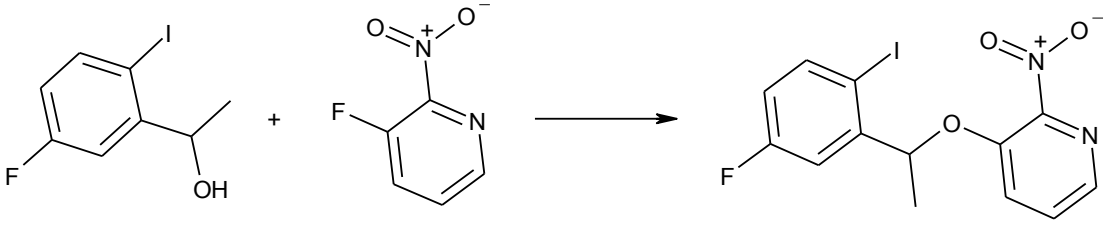


До розчину (1R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етилбензоату (300 мг, 0,81 ммоль) у метанолі (8 мл) додавали розчин NaOH (32 мг, 0,81 ммоль) у воді (8 мл). Суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Реакційну суміш вливали у воду, а потім екстрагували EtOAc (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 1→5 % етилацетат у петролейному етері) з отриманням (1R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етан-1-олу (150 мг, 70 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=267 [M+H]+.

Комплекс ізопропілмагнію хлорид – літію хлорид, 1,3 М розчин у ТГФ (72,3 мл, 94,0 ммоль) краплями додавали в суміш (1R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етан-1-олу (10,00 г, 37,59 ммоль) у ТГФ (120 мл) при -40 °C в атмосфері N2. Суміш перемішували при -40 °C в атмосфері N2 протягом 1 години, потім нагрівали до -10 °C ще протягом 0,5 години перед тим, як краплями додавали

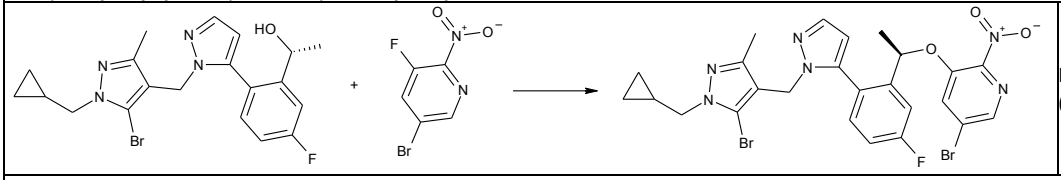
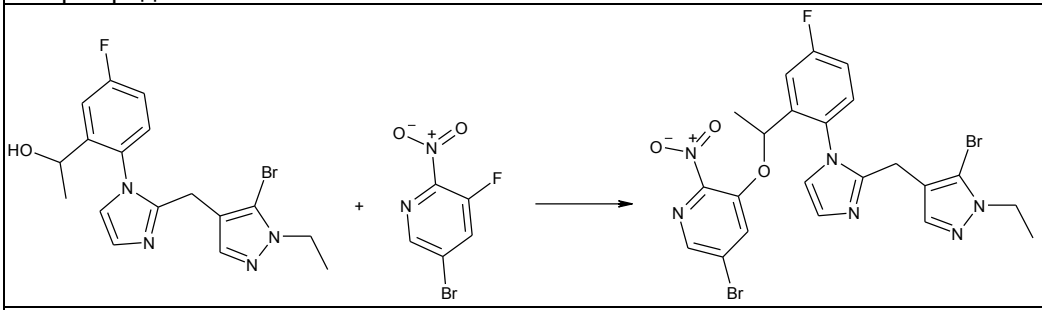
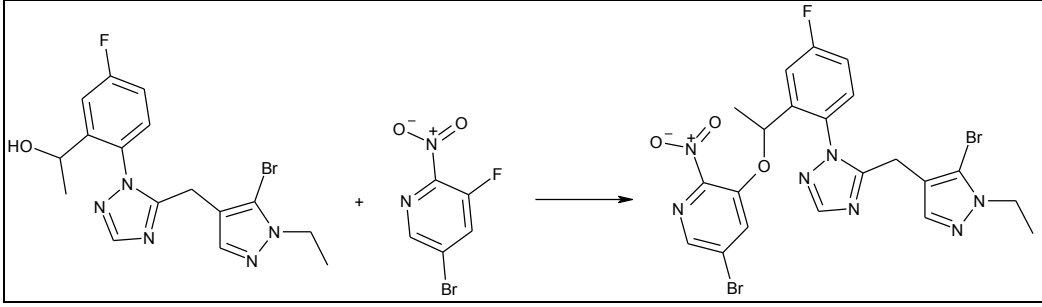
триметилборат (10,67 мл, 93,97 ммоль) протягом 10 хв при -10 °С. Після перемішування при к. т. протягом ночі в атмосфері N2. Реакційну суміш вливали в насич. розчин NH4Cl (100 мл), а потім екстрагували EtOAc (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 1→10 % EtOAc у ПЕ) з одержанням (R)-5-фтор-3-метилбензо[c] [1,2] оксаборол-1(3H)-олу (4,0 г, 64 %) у вигляді безбарвної олії. РХ/МС (IEP): m/z=167 [M+H]+.

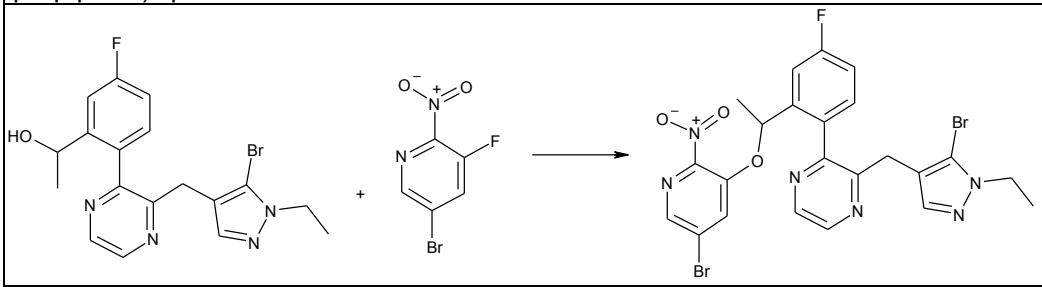
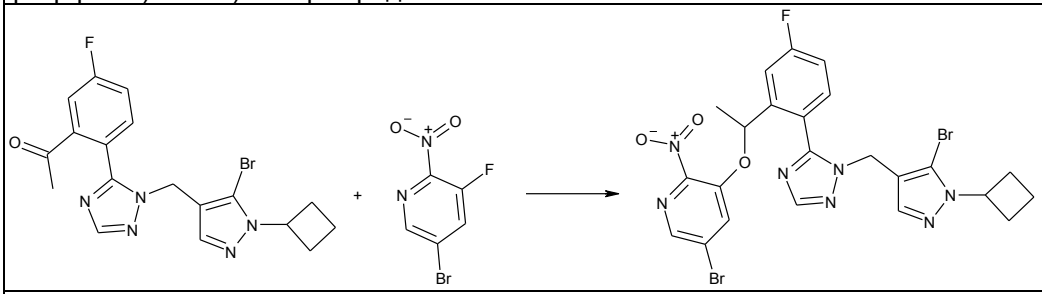
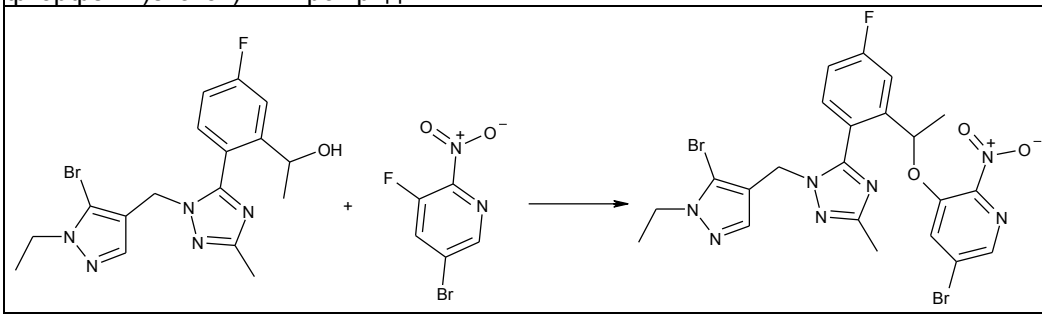
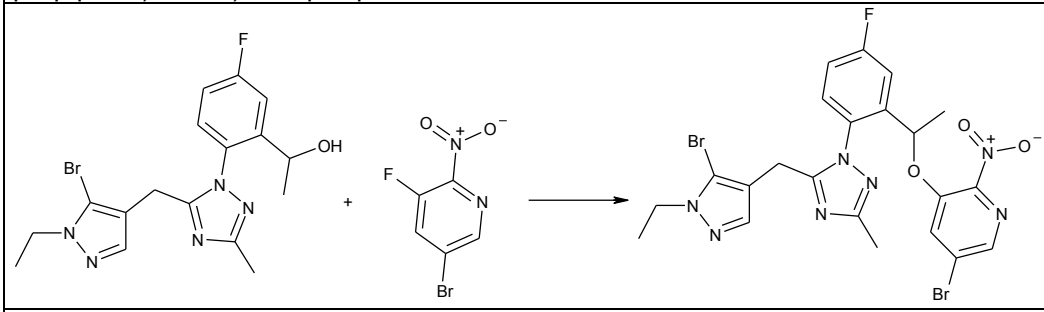
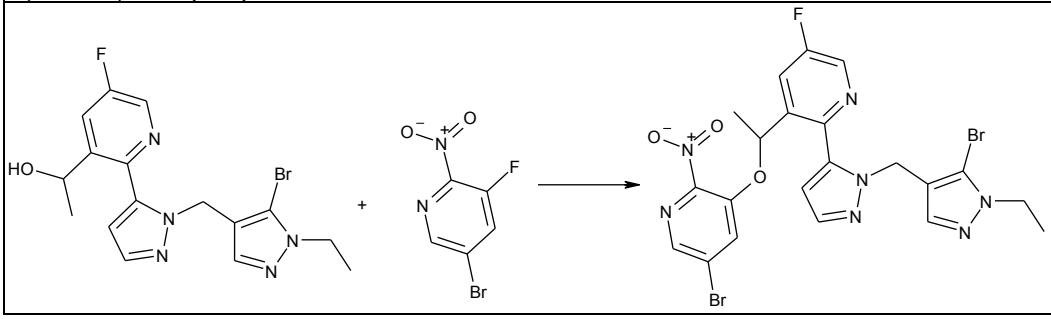
Синтез 3-(1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси)-2-нітропіридину

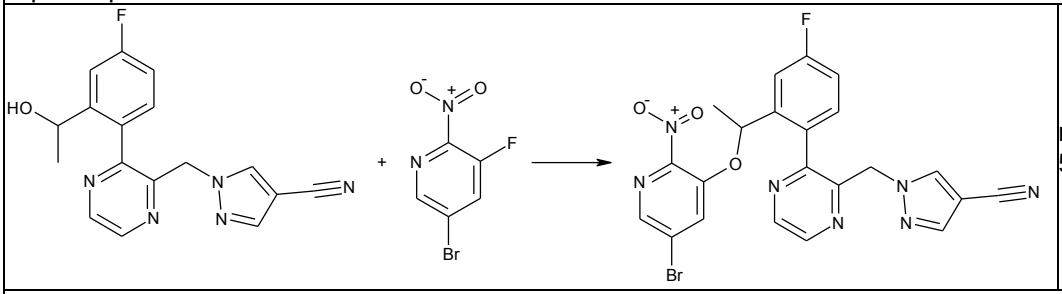
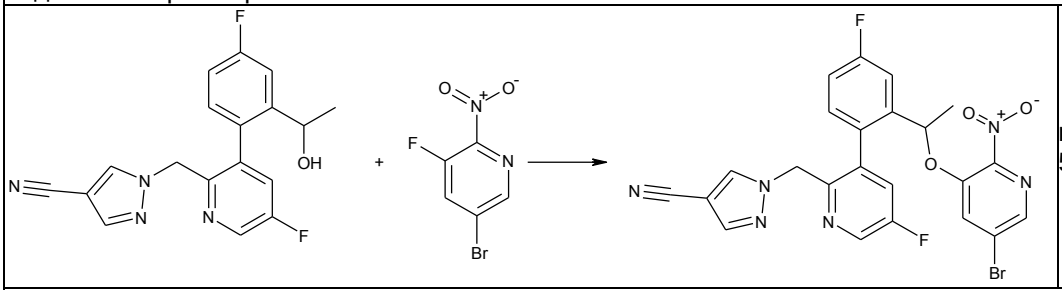
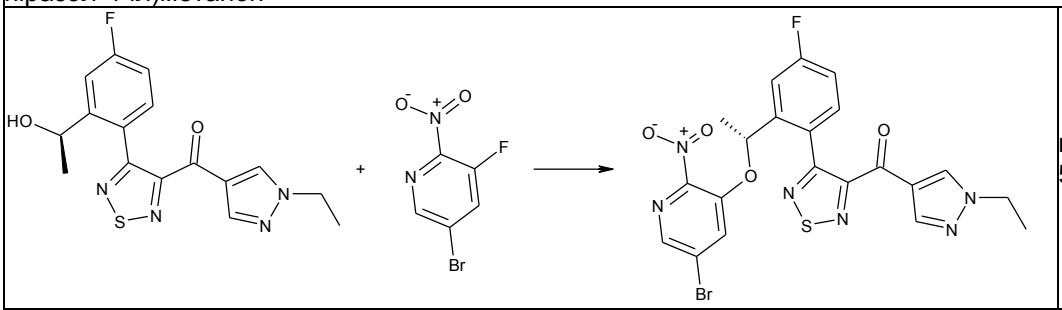
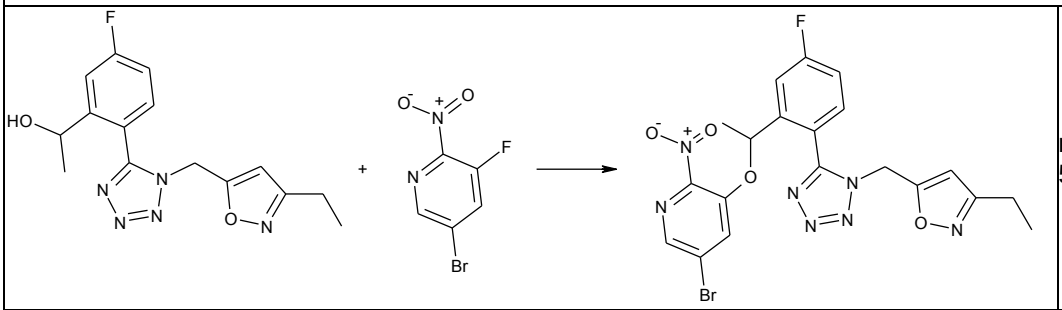
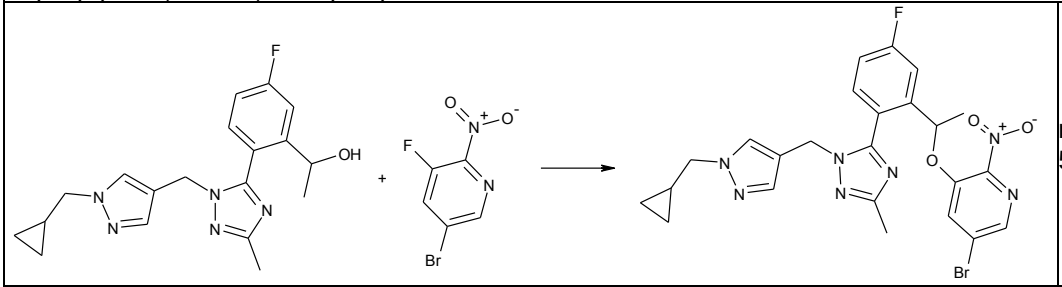


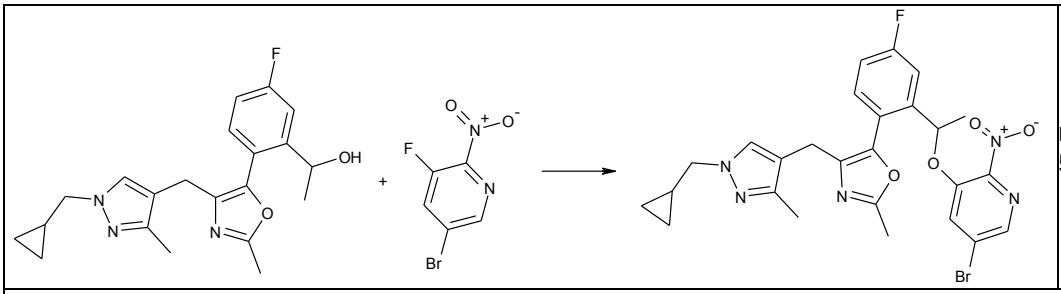
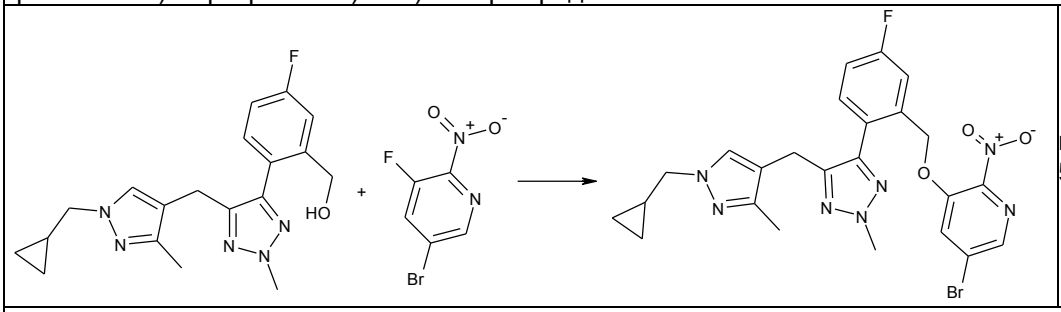
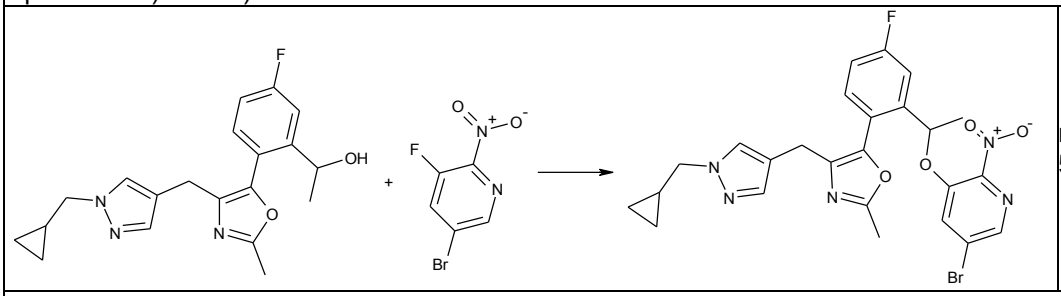
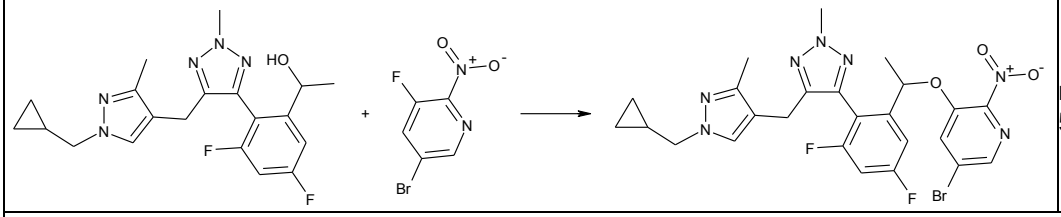
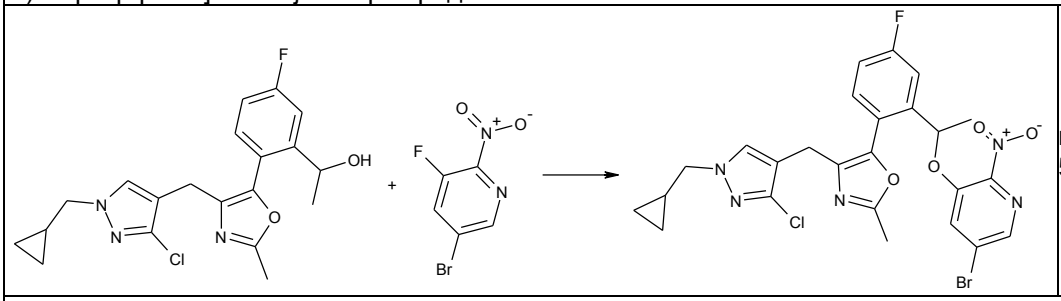
У розчин 1-(5-фтор-2-йодфеніл)етан-1-олу (9,20 г, 34,6 ммоль) у ТГФ (180 мл) при 0 °С частинами додавали NaH (1,38 г, 34,6 ммоль, 60 % в мінеральній олії) протягом 10 хв. Після додавання суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хв, а потім краплями додавали розчин 3-фтор-2-нітропіридину (4,91 г, 34,6 ммоль) в ТГФ (20 мл). Льодяну баню видаляли і перемішували суміш при к. т. протягом 3 год. Реакційну суміш розділяли між ДХМ (200 мл) і водою (200 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→30 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 3-(1-(5-фтор-2-йодофеніл)етокси)-2-нітропіридину (5,3 г, вихід: 39 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 389 [M+H]+

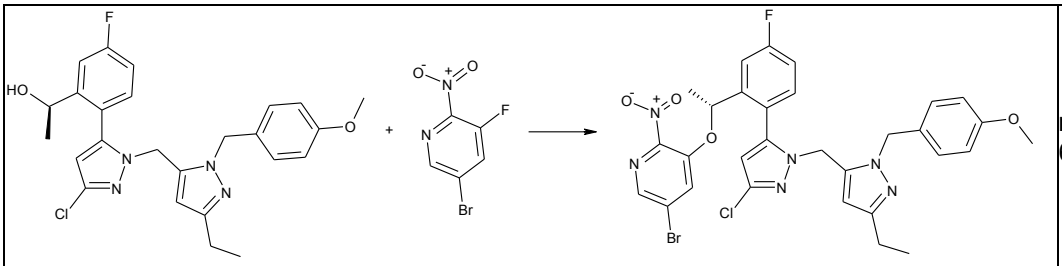
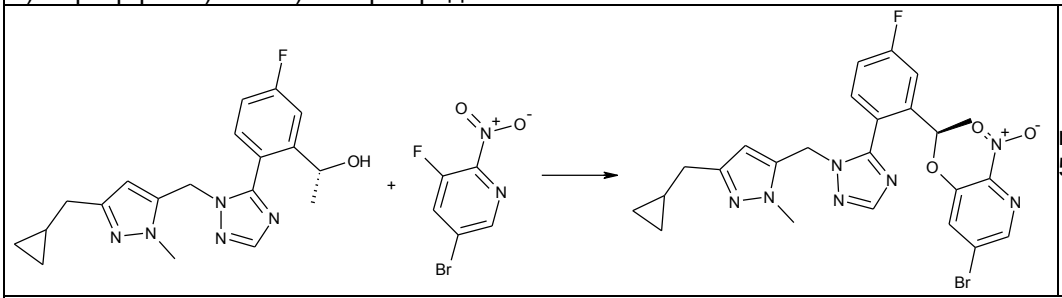
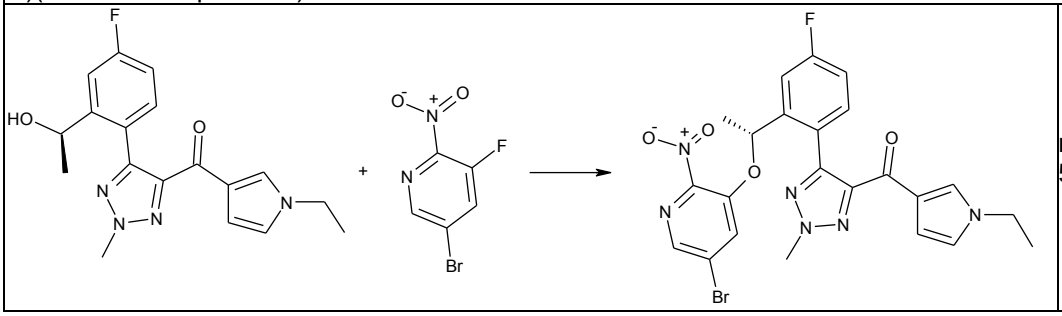
Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

(R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 633 [M+H]
5-бром-3-[1-(2-{2-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-імідазол-1-іл}-5-фторфеніл)етокси]-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 593 [M+H]
5-бром-3-[1-(2-{5-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-1-іл}-5-фторфеніл)етокси]-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 594 [M+H]

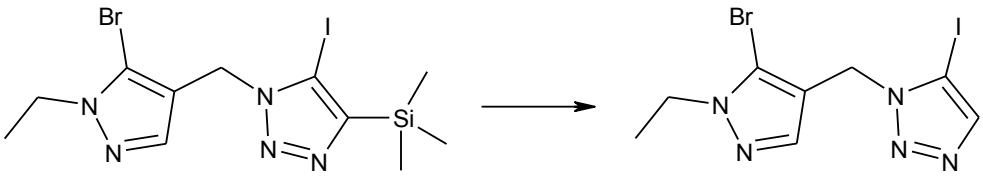
2-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)піразин	
	m/z (IEP): 605 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 620 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 608 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(5-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 608 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторпіридин-3-іл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 594 [M+H]

1-((3-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)піразин-2-іл)метил)-1H-піразол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 524 [M+H]
1-((3-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-5-фторпіридин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 541 [M+H]
(R)-(4-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-1,2,5-тіадіазол-3-іл)(1-етил-1H-піразол-4-іл)метанон	
	m/z (IEP): 547 [M+H]
5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-1H-тетразол-1-іл)метил)-3-етилізоксазол	
	m/z (IEP): 518 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(1-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 556 [M+H]
5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-4-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол	

	m/z (IEP): 570 [M+H]
5-бром-3-((2-(5-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторбензил)окси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 556 [M+H]
5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-4-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл) метил)-2-метилоксазол	
	m/z (IEP): 556 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-3,5-дифторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 588 [M+H]
5-бром-3-{1-[2-(4-{[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-1,3-оксазол-5-іл)-5-фторфеніл]етокси}-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 590 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-хлор-1-((3-етил-1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-5-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	

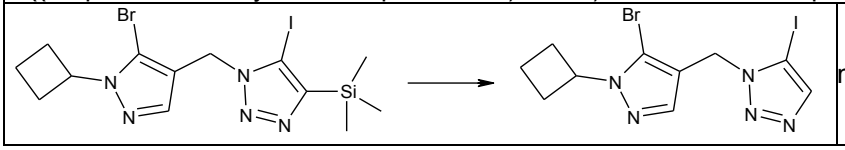
	m/z (IEP): 669 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((3-(циклопропілметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 556 [M+H]
(R)-(5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)(1-етил-1H-пірол-3-іл)метанон	
	m/z (IEP): 543 [M+H]

Синтез 1-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-йод-1H-1,2,3-триазолу

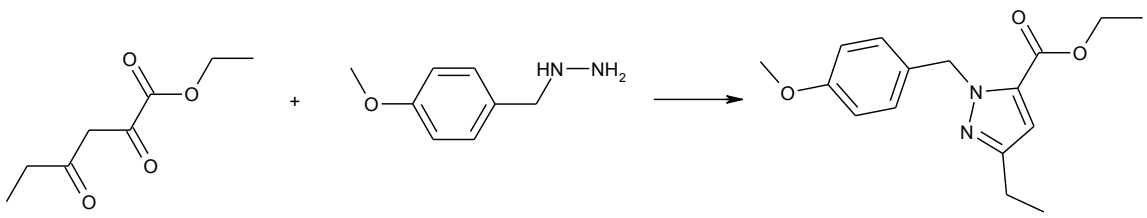


В розчин 1-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-йод-4-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазолу (400 мг, 0,88 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали K2CO3 (365 мг, 2,64 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 годин, а потім концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→10 % MeOH у ДХМ) з одержанням продукту 1-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-йод-1H-1,2,3-триазолу (280 мг, вихід: 83 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 382 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

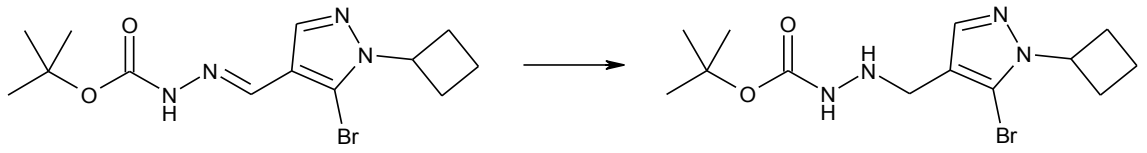
1-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)-5-йод-1H-1,2,3-триазол	
	m/z (IEP): 408 [M+H]

Синтез етил 3-етил-1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-5-карбоксилату



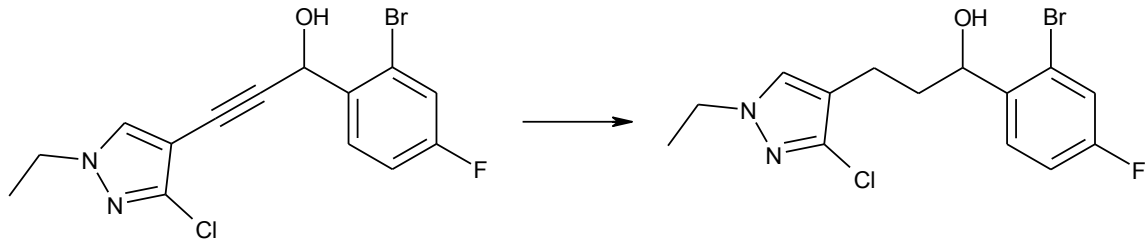
В розчин, що перемішується, етил 2,4-діоксогексаноату (4,10 г, 23,8 ммоль) в AcOH (33 мл) додавали KOAc (5,83 г, 59,5 ммоль) і [(4-метоксифеніл)метил]гідразину гідрохлорид (4,49 г, 23,8 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., а потім реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 12 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розводили EtOAc (50 мл), промивали насич. NaHCO3 (50 мл), сушили над безводним Na2SO4 і випарювали насухо. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10→25 % EtOAc у ПЕ) з одержанням етил 3-етил-1-[(4-метоксифеніл)метил]-1H-піразол-5-карбоксилату (3,8 г, 55 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) (m/z): 289 [M+H]+.

Синтез трет-бутил 2-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)гідразинкарбоксилату



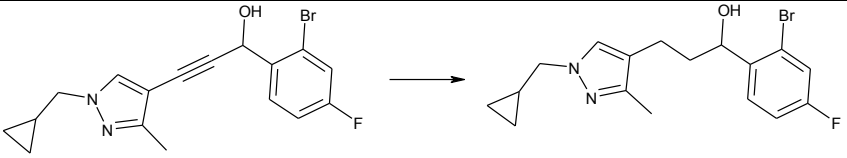
До розчину (E)-трет-бутил 2-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метилен)гідразинкарбоксилату (3,14 г, 9,15 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали оцтову кислоту (20,0 мл, 349 ммоль) з подальшим додаванням NaBH3CN (1,15 г, 18,3 ммоль) за кімнатної температури. Суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Після концентрації залишок розводили ДХМ, промивали насич. NaHCO3 і сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→100 % EA в ПЕ) з отриманням трет-бутил 2-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)гідразинкарбоксилату (2,65 г, 84 %) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС IEP (m/z): 345 [M+H]+.

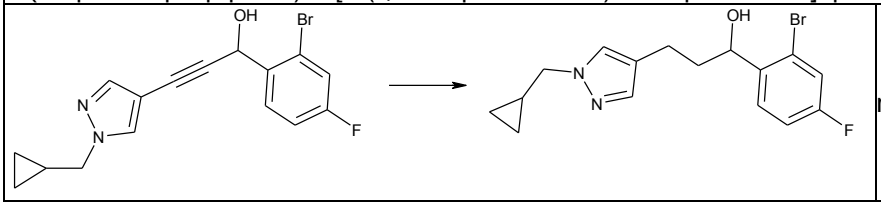
Синтез 1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл)пропан-1-олу



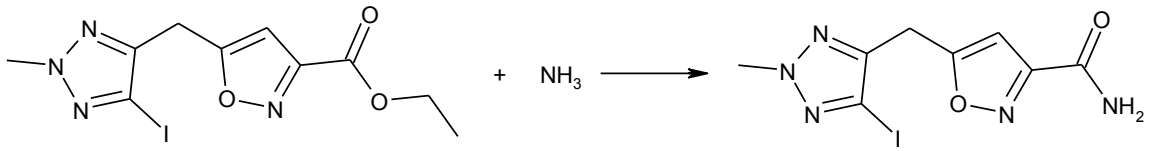
В розчин, що перемішується, 1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл) проп-2-ін-1-олу (3,3 г, 9,2 ммоль) в EtOAc (30 мл) додавали PtO2 (0,6 г, 0,4 ммоль). Реакційний розчин перемішували при к. т. протягом 48 годин в атмосфері H2. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з отриманням 1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл) пропан-1-олу (3,2 г, 97 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 361 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)пропан-1-ол	
	m/z (IEP): 367 [M+H]

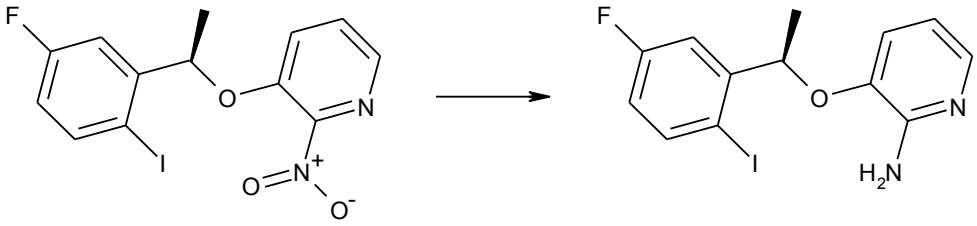
1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-[1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]пропан-1-ол	
	m/z (IEP): 353 [M+H]

Синтез 5-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)ізоксазол-3-карбоксаміду



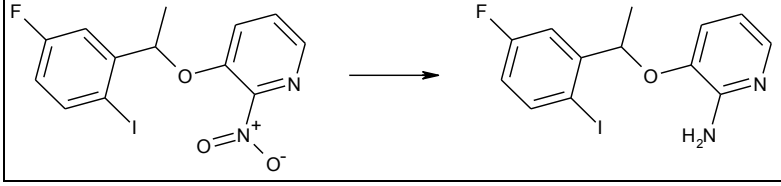
В розчин етил 5-[(5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил]-1,2-оксазол-3-карбоксилату (380 мг, 1,05 ммоль) в MeOH (0,5 мл) додавали NH3 (5 мл, 25 ммоль, 5 н. у метанолі) при 25 °C. Отриману суміш перемішували протягом 3 годин при 60 °C. Реакційну суміш гасили крижаною водою, а потім розводили EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насич. водн. розчином NH4Cl і сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували до сухості. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→40 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 5-((5-йод-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)ізоксазол-3-карбоксаміду (330 мг, 94 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 334 [M+H]+.

Синтез 3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси]піридин-2-аміну

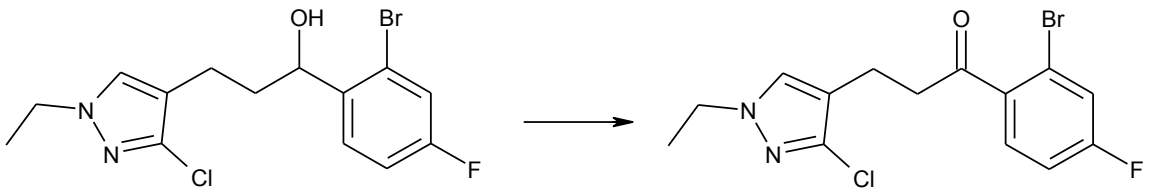


Суміш (R)-3-(1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси)-2-нітропіридину (15,5 г, 40,0 ммоль), порошку заліза (22,4 г, 400 ммоль) та NH4Cl (21,6 г, 400 ммоль) у співрозчиннику EtOH (550 мл) та H2O (110 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год. Після охолодження до к. т. суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили ДХМ (500 мл), потім промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (50 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси]піридин-2-аміну у вигляді білої твердої речовини (10,5 г, вихід: 73 %). РХ-МС IEP (m/z): 359 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

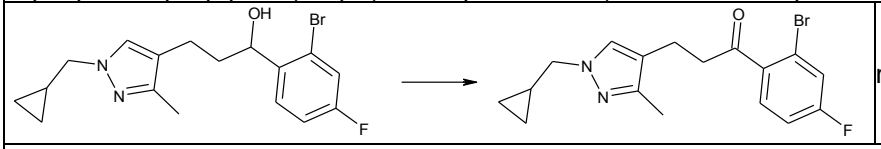
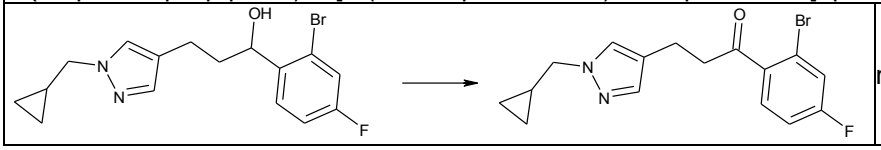
3-(1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси)піридин-2-амін	
	m/z (IEP): 359 [M+H]

Синтез 1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл)пропан-1-ону

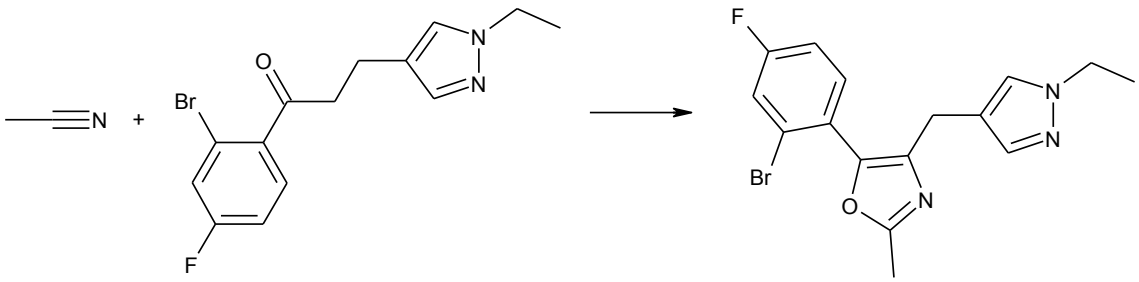


В розчин, що перемішується, 1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл) пропан-1-олу (3,3 г, 9,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) додавали ДМП (4,60 г, 10,8 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат промивали насич. NaHCO3 (50 мл) і сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na2SO4 та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→50 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл)пропан-1-ону (2,06 г, 64 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 359 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

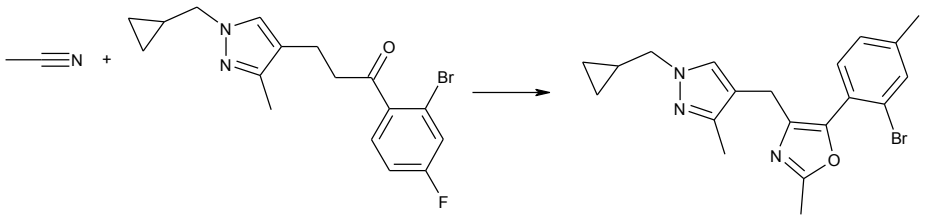
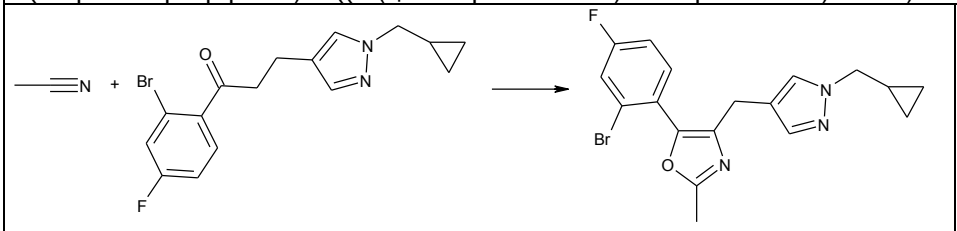
1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)пропан-1-он	
	m/z (IEP): 365 [M+H]
1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-[1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]пропан-1-он	
	m/z (IEP): 351 [M+H]

Синтез 5-(2-бром-4-фторфеніл)-4-((1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазолу

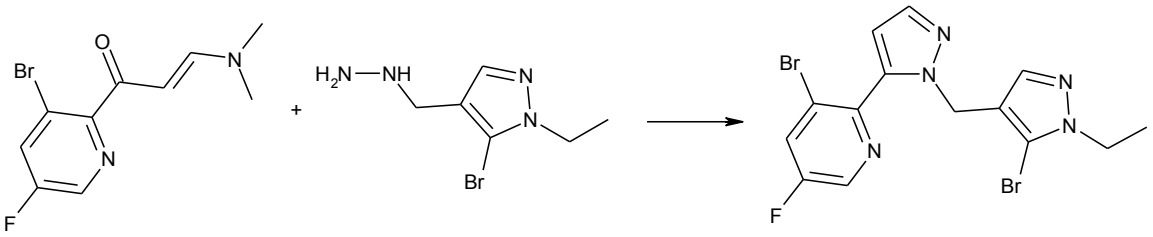


До розчину йодбензолу (0,680 г, 3,07 ммоль) та ацетонітрилу (15 мл) додавали трифлатну кислоту (1,15 г, 7,68 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 0,5 год., потім додавали 1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(1-етил-1H-піразол-4-іл)пропан-1-он (1,00 г, 3,07 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш гасили насич. водн. хлоридом амонію та льодом. Реакційну суміш концентрували та розводили ДХМ. Цей розчин промивали насич. водн. NaCl, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→50 % ЕА в ПЕ) з одержанням 5-(2-бром-4-фторфеніл)-4-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-2-метил-1,3-оксазолу (450 мг, 40 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 364 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

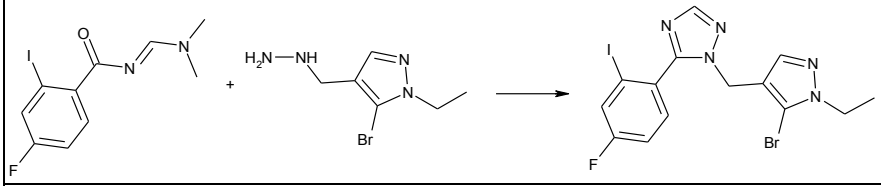
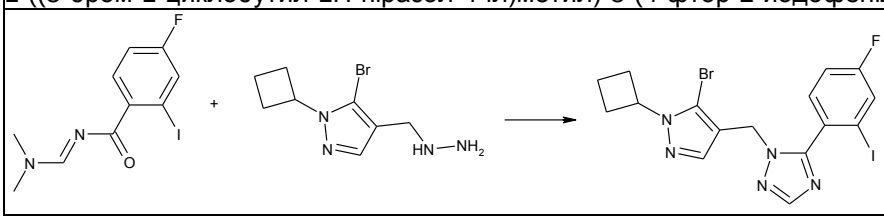
5-(2-бром-4-метилфеніл)-4-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол	
	m/z (IEP): 400 [M+H]
5-(2-бром-4-фторфеніл)-4-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол	
	m/z (IEP): 390 [M+H]

Синтез 3-бром-2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторпіридину

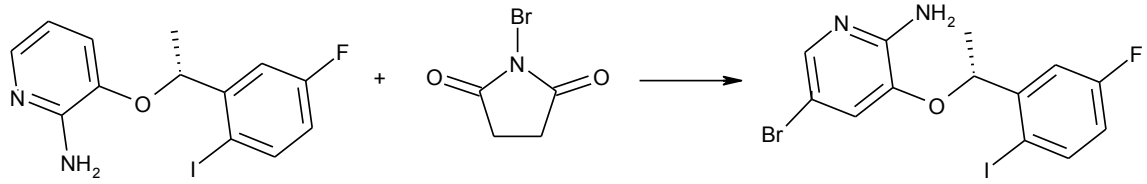


В розчин (E)-1-(3-бром-5-фторпіридин-2-іл)-3-(диметиламіно)проп-2-ен-1-ону (3,00 г, 11,0 ммоль) в AcOH (20 мл) додавали 5-бром-1-етил-4-(гідразинілметил)-1H-піразолу гідрохлорид (2,81 г, 11,0 ммоль) та ацетат натрію (4,51 г, 54,9 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 16 годин при 80 °C. Після концентрації у вакуумі залишок розчиняли в ДХМ, потім промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0→40 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 3-бром-2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторпіридину у вигляді жовтої твердої речовини. (1,2 г, 25 % вихід). РХ-МС IEP (m/z): 428 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

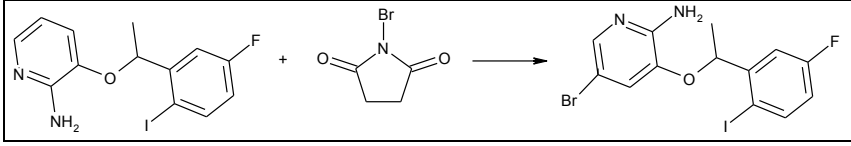
1-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-5-(4-фтор-2-йодофеніл)-1H-1,2,4-триазол	
	m/z (IEP): 476 [M+H]
1-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)-5-(4-фтор-2-йодофеніл)-1H-1,2,4-триазол	
	m/z (IEP): 502 [M+H]

Синтез 5-бром-3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси]піридин-2-аміну

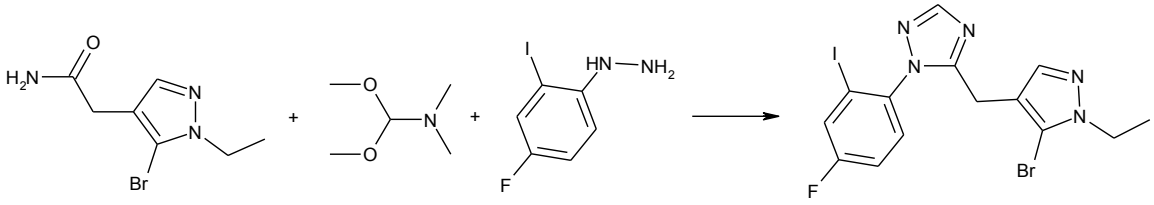


У розчин 3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси]піридин-2-аміну (21,0 г, 58,6 ммоль) в HOAc (2000 мл) при 0 °C краплями додавали розчин N-бромсукциніміду (12,52 г, 70,36 ммоль) у HOAc (360 мл) протягом 30 хв. Після додавання суміш перемішували при к. т. протягом 16 год. Реакційну суміш безпосередньо концентрували у вакуумі, а залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→20 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 5-бром-3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси]піридин-2-аміну (10,5 г, 41 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 437 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

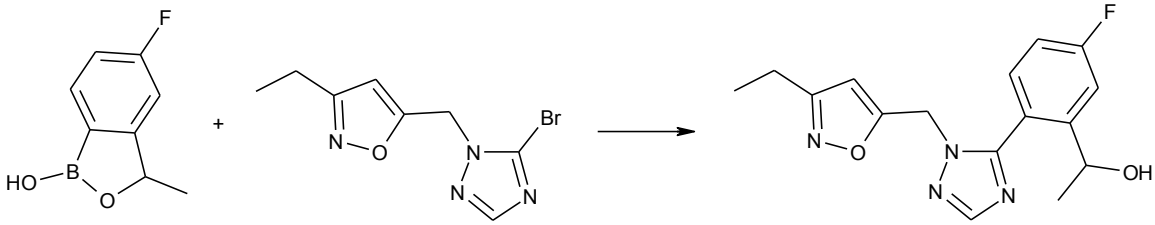
5-бром-3-(1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси)піридин-2-амін	
	m/z (IEP): 437 [M+H]

Синтез 5-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1-(4-фтор-2-йодофеніл)-1H-1,2,4-триазолу



2-(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)ацетамід (500 мг, 2,15 ммоль) додавали в ДМФ-ДМА (3,46 мл, 25,9 ммоль) при 25 °C. Отриману суміш перемішували при 25 °C протягом 14 годин. Потім реакційну суміш концентрували за допомогою масляного насосу. Залишок додавали в розчин HCl-солі N-(4-фтор-2-йодофеніл)гідразину (712 мг, 3,02 ммоль) в AcOH (10 мл). Суміш перемішували при 70 °C протягом 2 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш концентрували у вакуумі, а залишок обробляли насич. NaHCO3 (100 мл). Суміш потім екстрагували двічі EA (70 мл). Об'єднані екстракти концентрували і очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→80 % EA в ПЕ) з отриманням 5-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1-(4-фтор-2-йодофеніл)-1H-1,2,4-триазолу (480 мг, 47 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=476 [M+H]+.

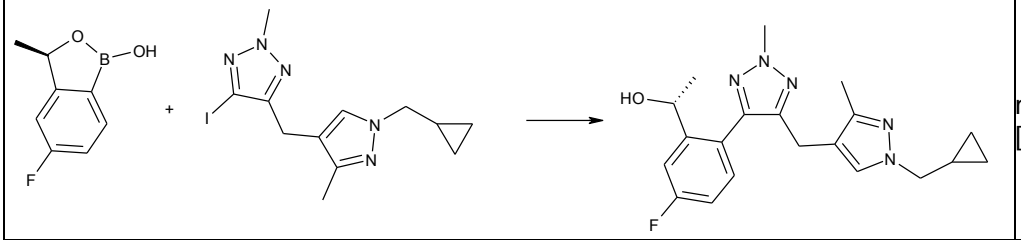
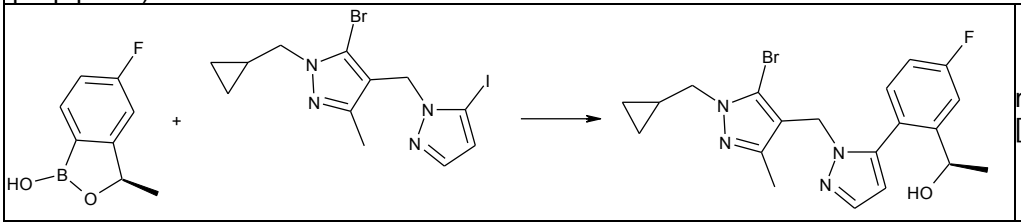
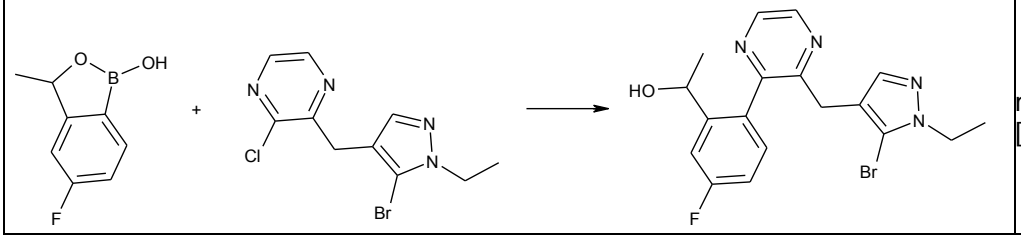
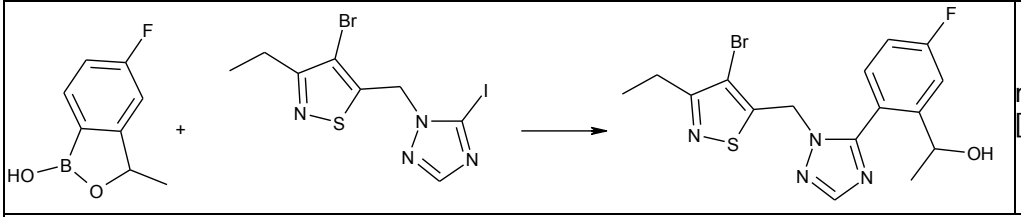
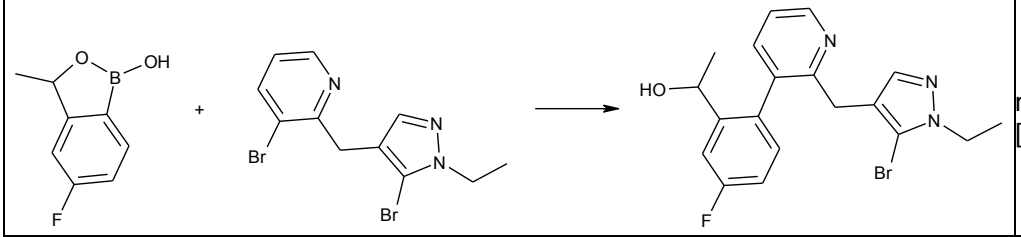
Синтез 1-(2-(1-((3-етилізоксазол-5-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-олу

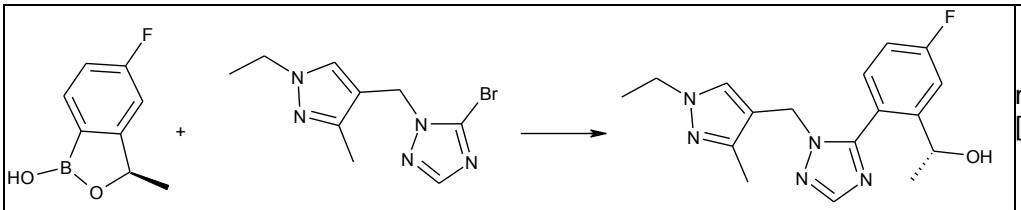
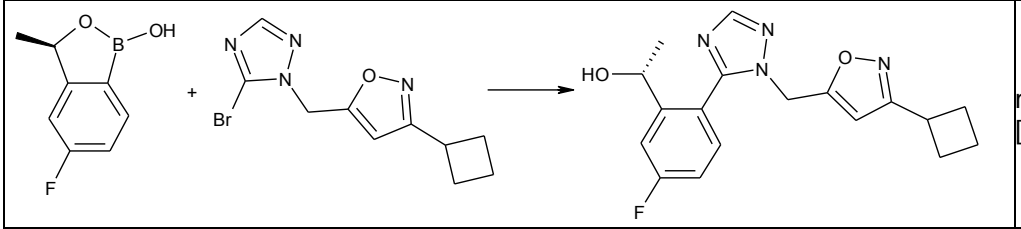
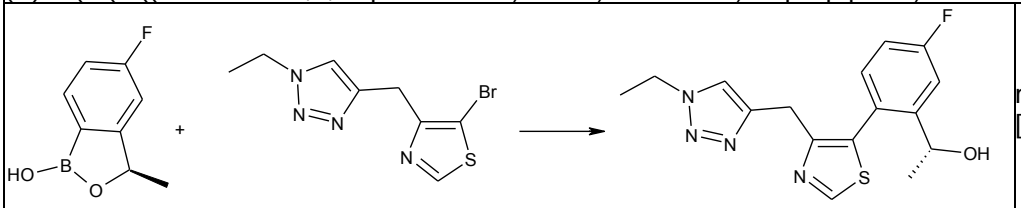
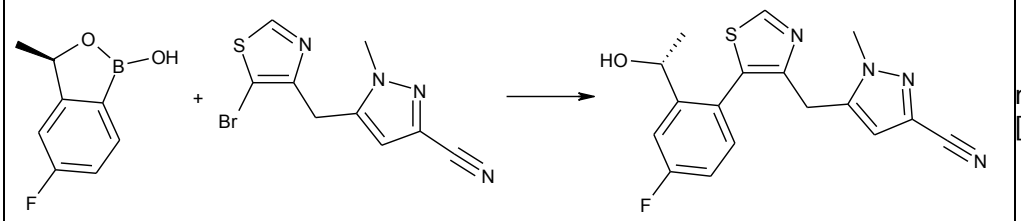
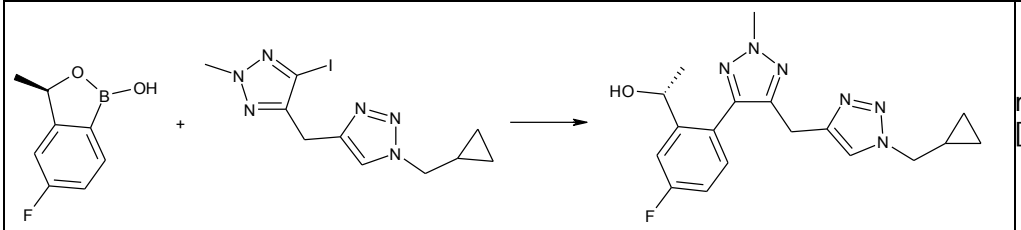
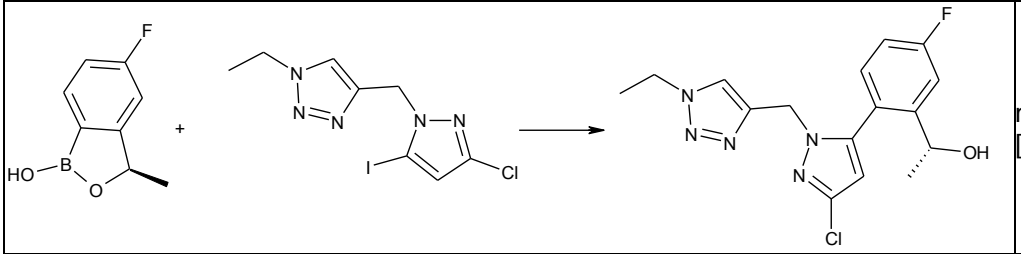
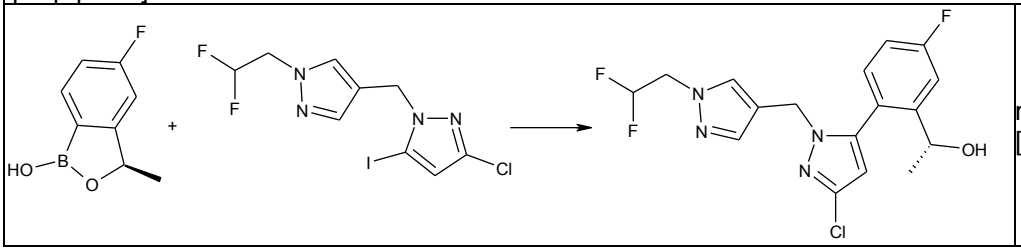


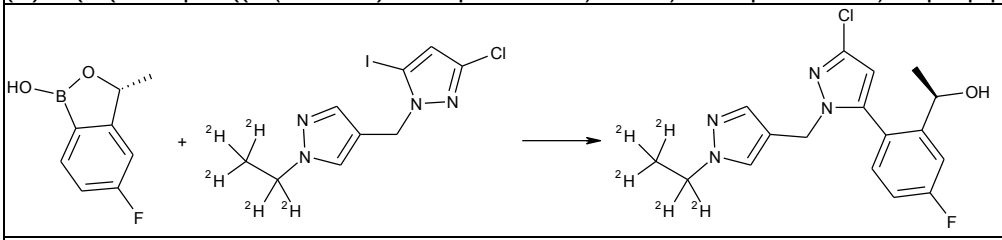
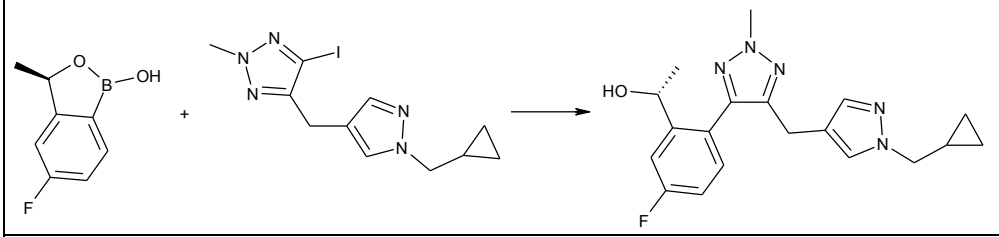
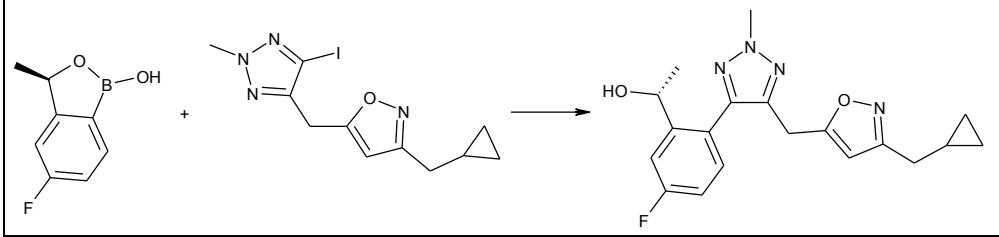
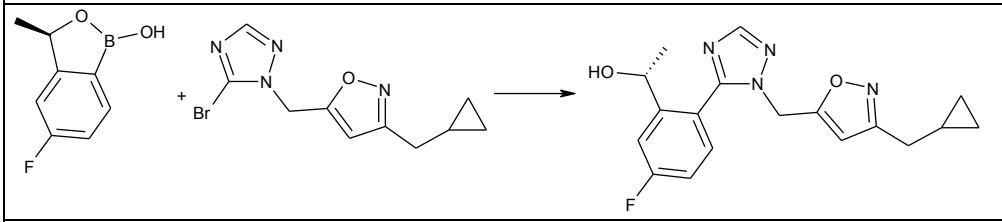
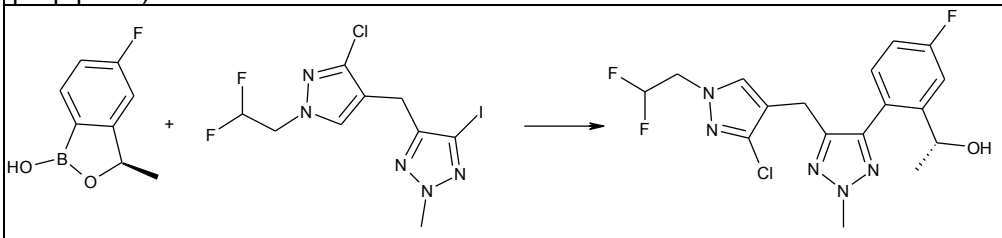
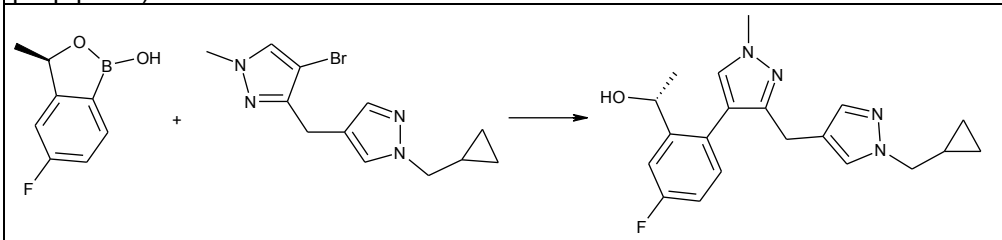
У розчин 5-бром-1-[(3-етил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-1H-1,2,4-триазолу (260 мг, 1,01 ммоль) у толуені (10 мл) додавали 5-фтор-3-метил-1,3-дигідро-2,1-бензоксаборол-1-ол (250 мг, 1,52 ммоль), Pd(PPh3)4 (0,12 г, 0,10 ммоль), EtOH (5 мл) та водн. Na2CO3 (2,0 мл, 4,0 ммоль, 2,0 М). Отриману суміш двічі наповнювали N2, потім перемішували при 95 °C протягом 12 год. Після

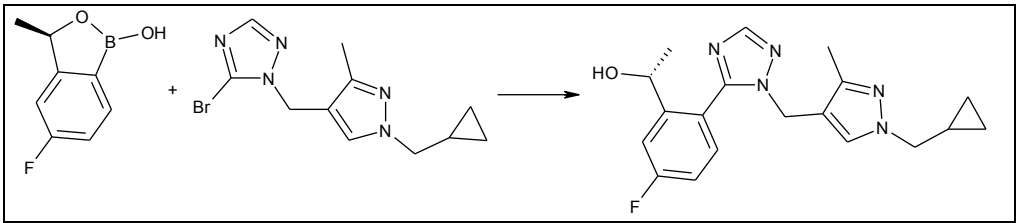
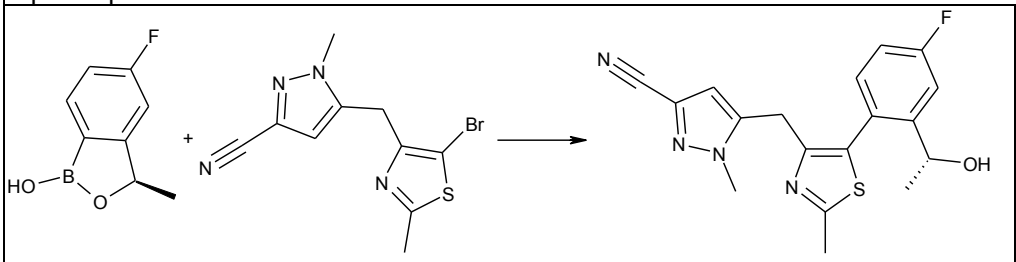
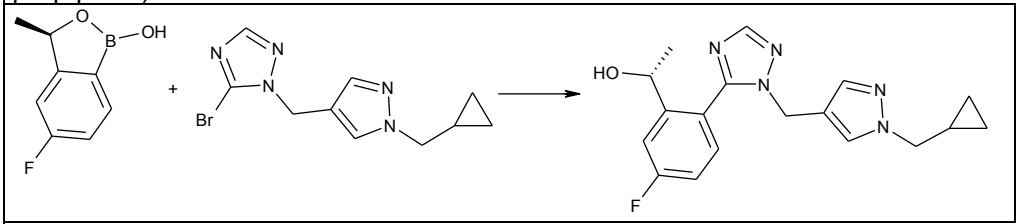
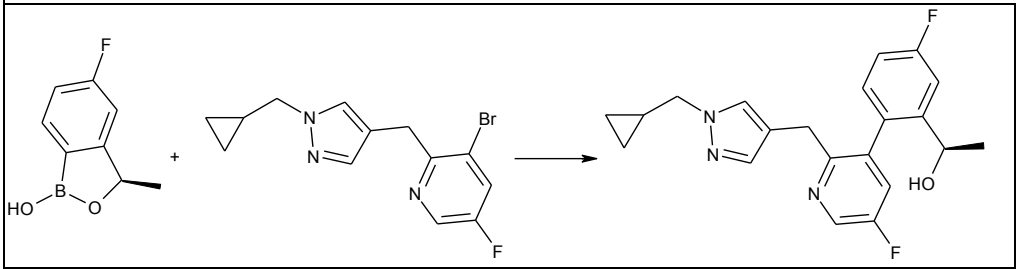
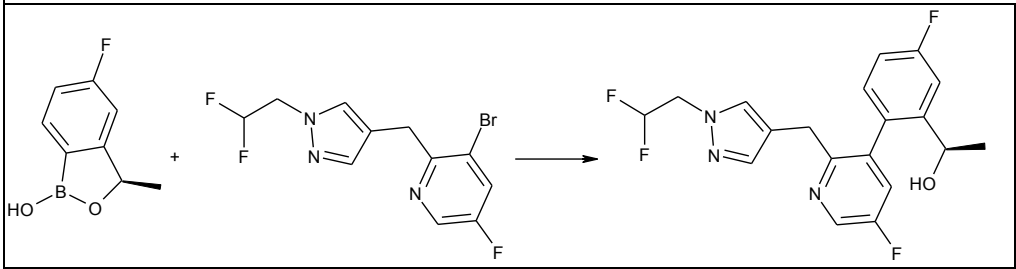
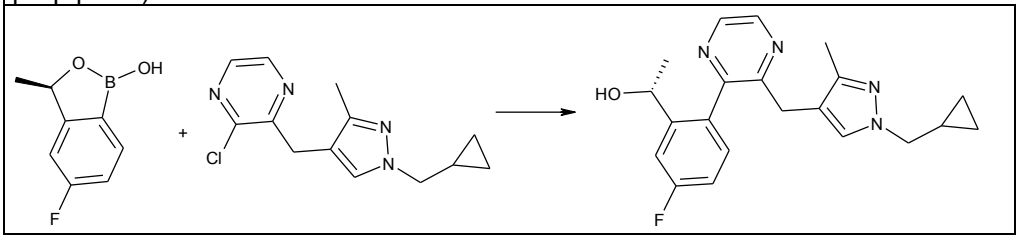
охолодження до к. т. суміш фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили дихлорметаном (20 мл), потім промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→3 % MeOH у ДХМ) з одержанням 1-(2-{1-[(3-етил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-іл}-5-фторфеніл)етан-1-олу (200 мг, вихід: 63 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) (m/z): 317 [M+H]+.

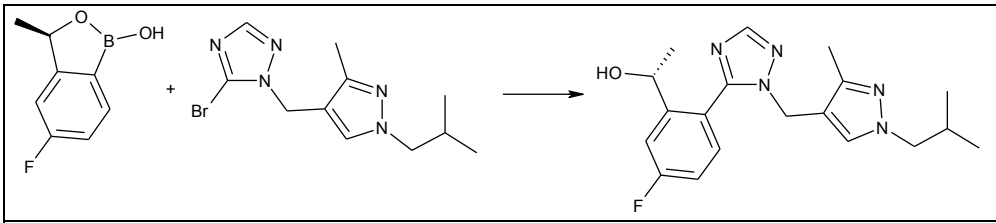
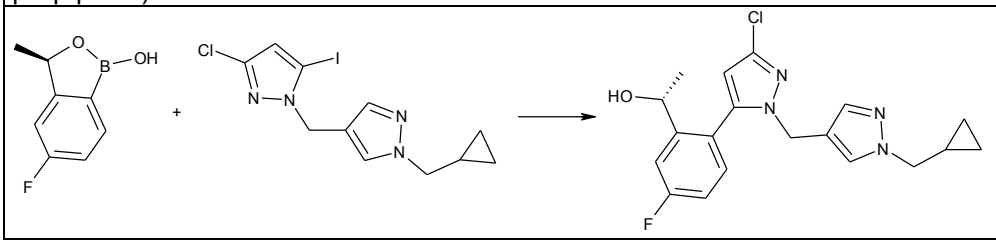
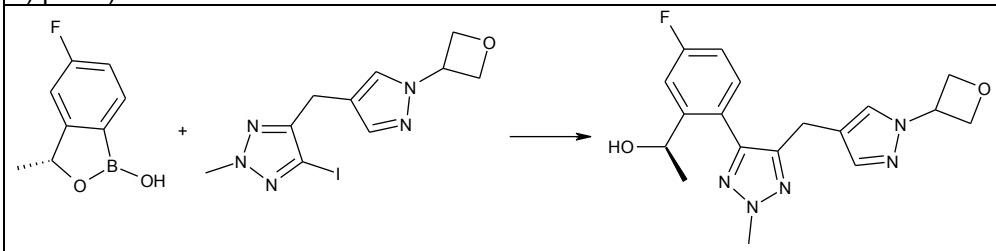
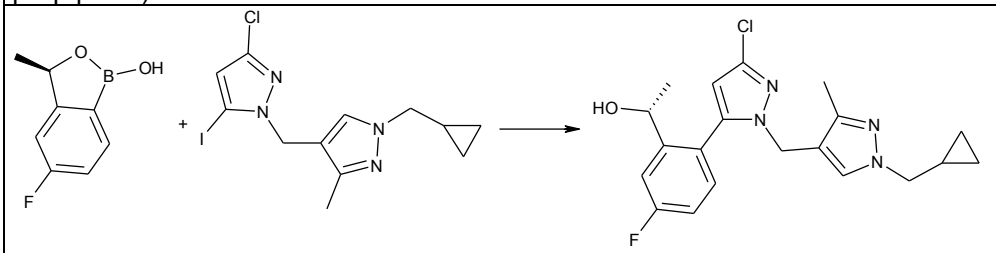
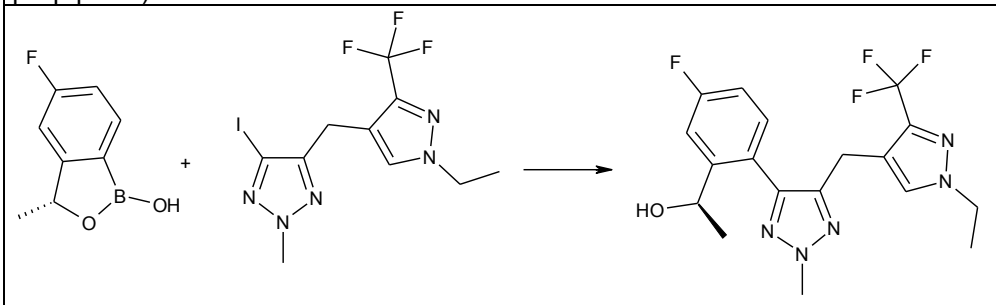
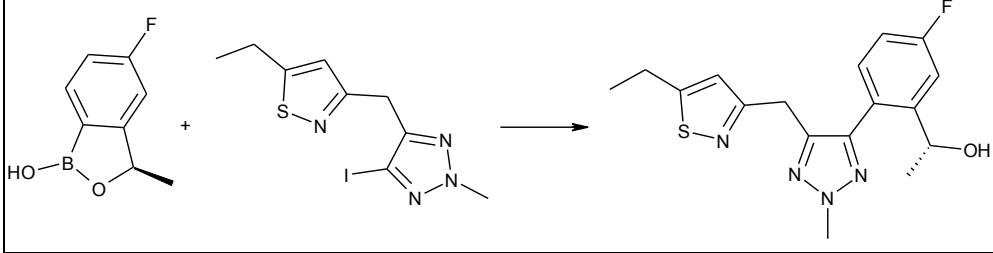
Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

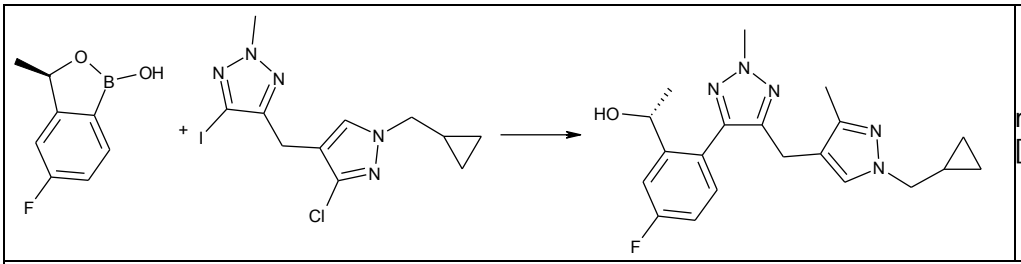
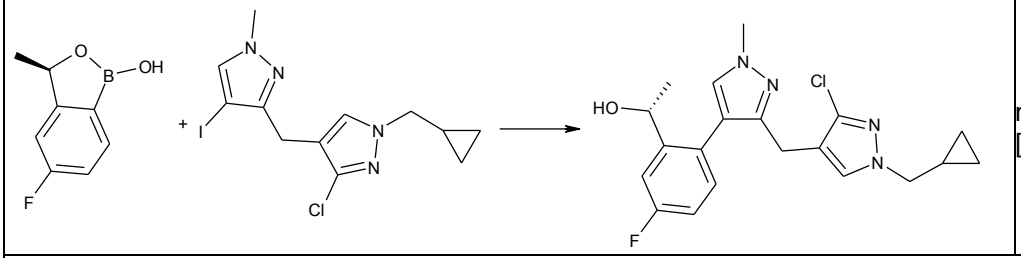
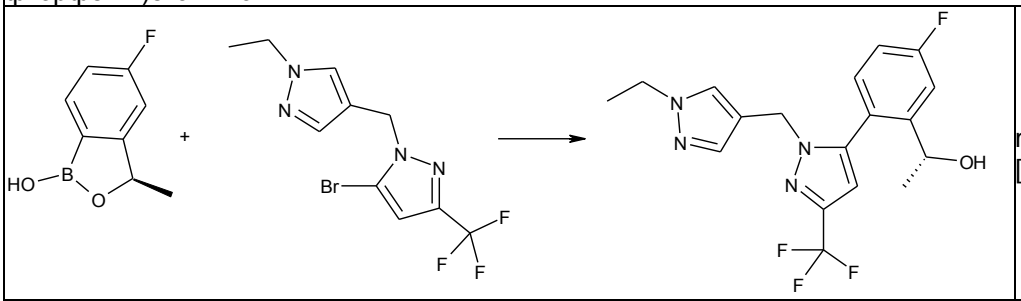
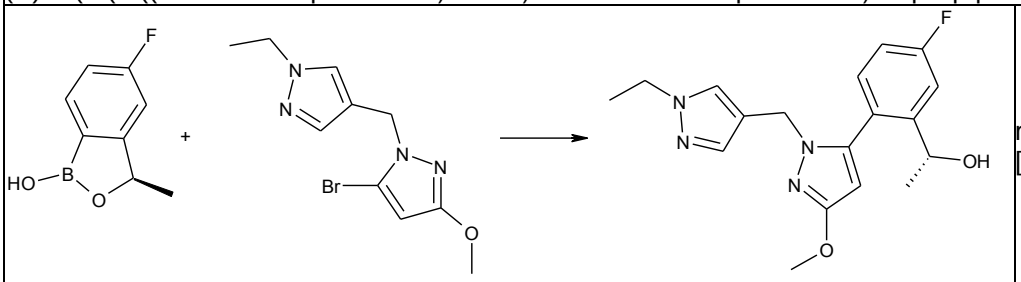
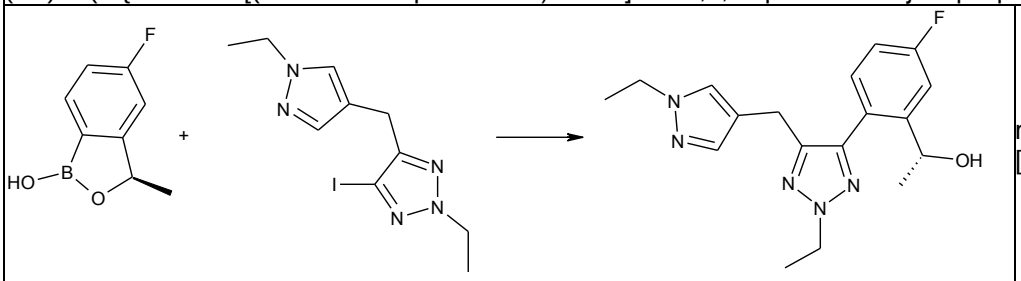
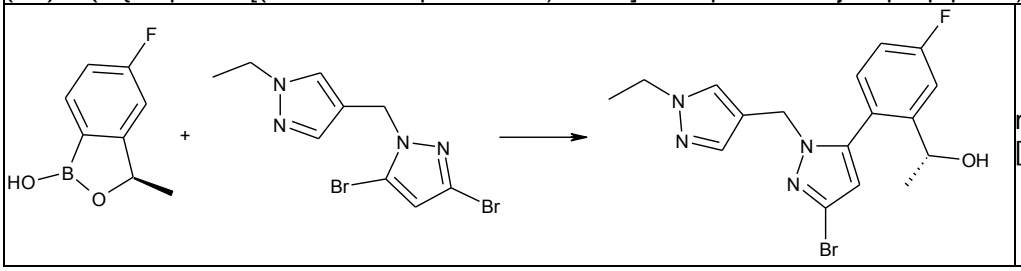
(1R)-1-[2-(5-{[1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл]етан-1-ол	
	m/z (IEP): 370 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((5-бром-1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 433 [M+H]
1-(2-(3-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)піразин-2-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 405 [M+H]
1-(2-(1-((4-бром-3-етилізотіазол-5-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 411 [M+H]
1-(2-(2-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)піридин-3-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 404 [M+H]
(1R)-1-(2-{1-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-іл}-5-фторфеніл)етан-1-ол	

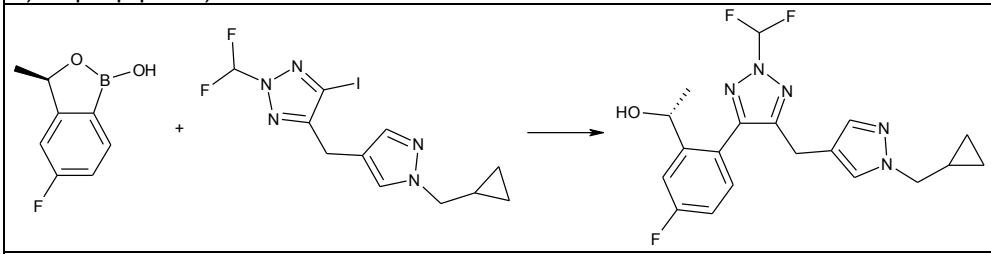
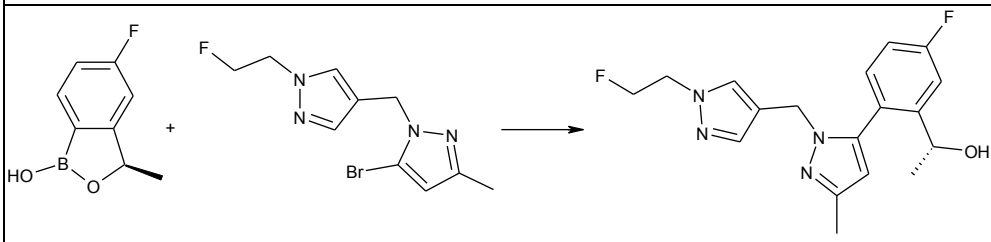
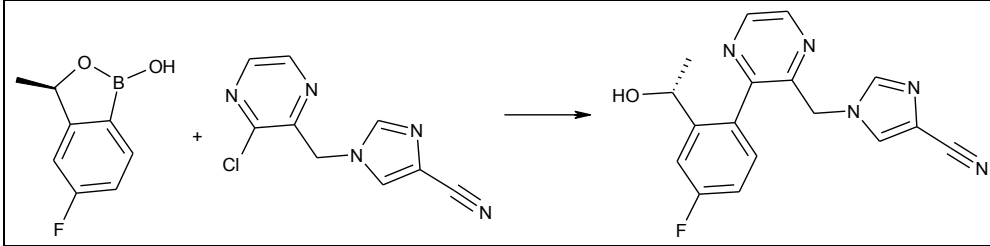
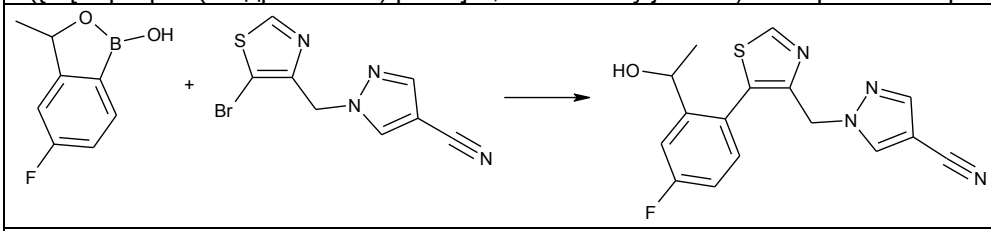
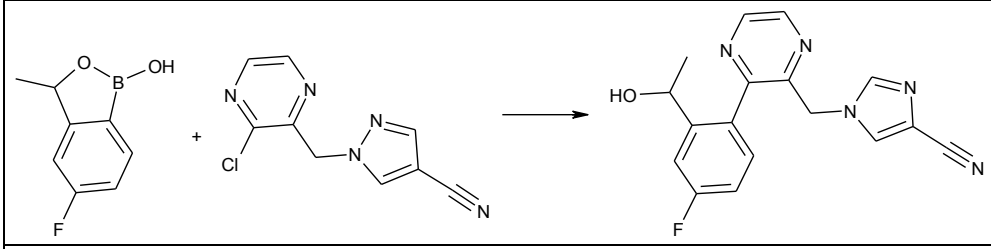
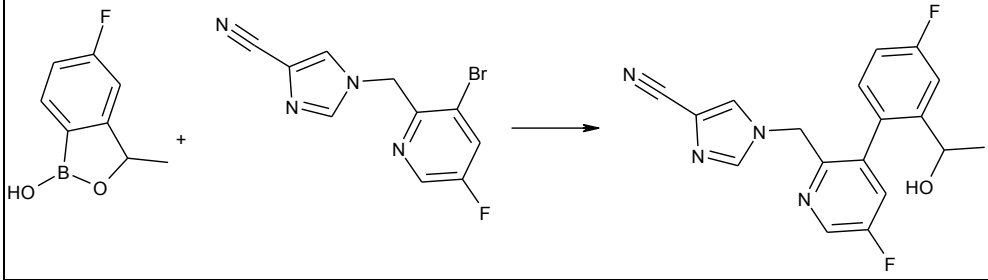
	m/z (IEP): 330 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((3-циклобутилізоксазол-5-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 343 [M+H]
(R)-1-(2-(4-((1-етил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)тіазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 333 [M+H]
(R)-5-((5-(4-фтор-2-(1-гідроксіетил)феніл)тіазол-4-іл)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонітрил	
	m/z (IEP): 343 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 357 [M+H]
(R)-1-(2-(3-хлор-1-((1-етил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)-1-етанол	
	m/z (IEP): 350 [M+H]
(1R)-1-[2-(3-хлор-1-{[1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл]метил}-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл]етан-1-ол	
	m/z (IEP): 385 [M+H]

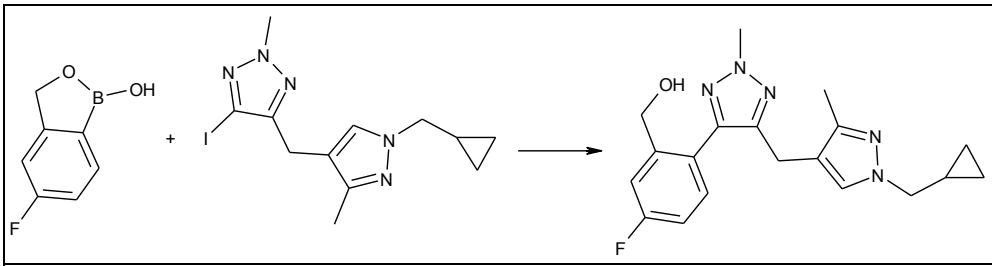
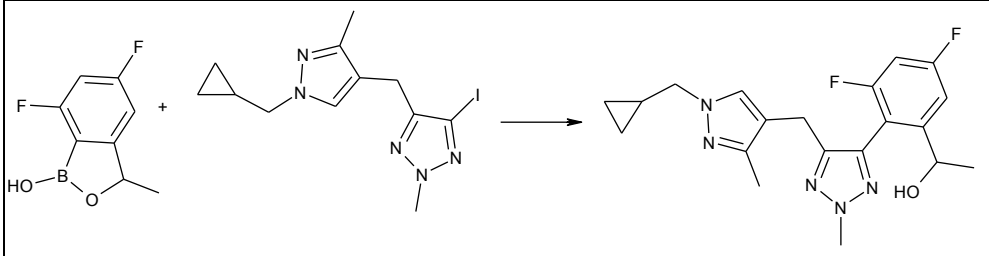
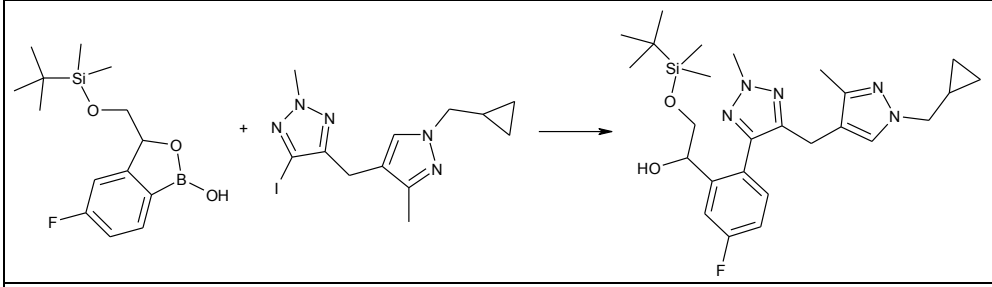
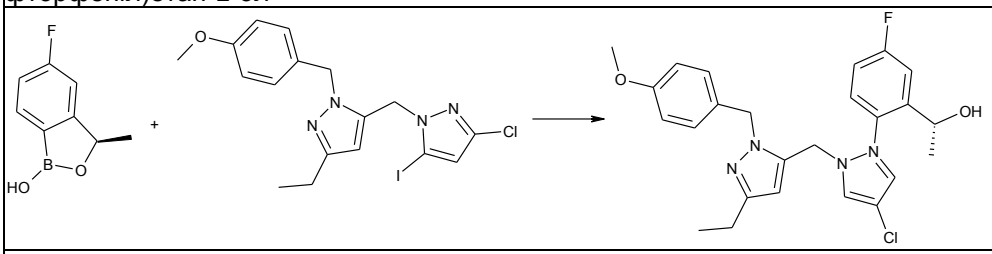
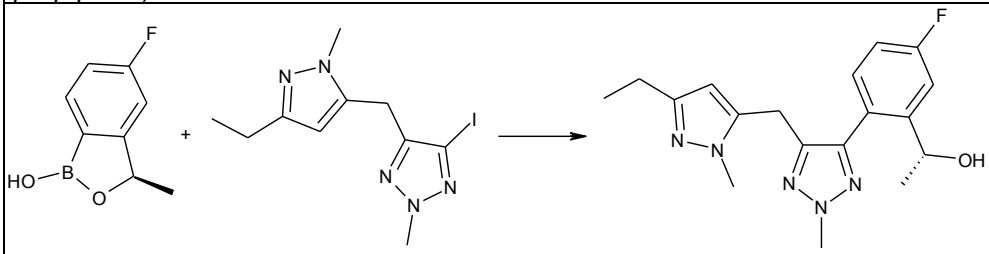
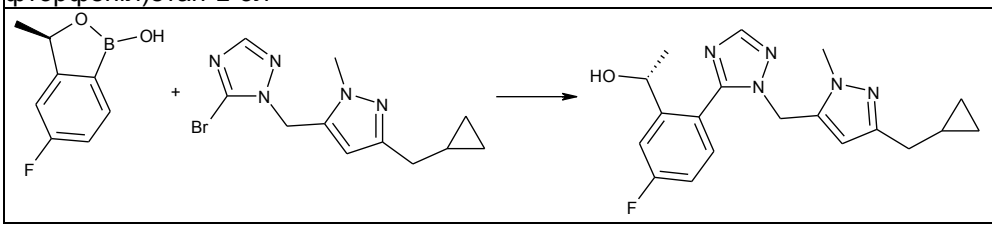
(R)-1-(2-(3-хлор-1-((1-(етил-d5)-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 354 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 356 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((3-(циклопропілметил)ізоксазол-5-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 357 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((3-(циклопропілметил)ізоксазол-5-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 343 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((3-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 400 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 355 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	

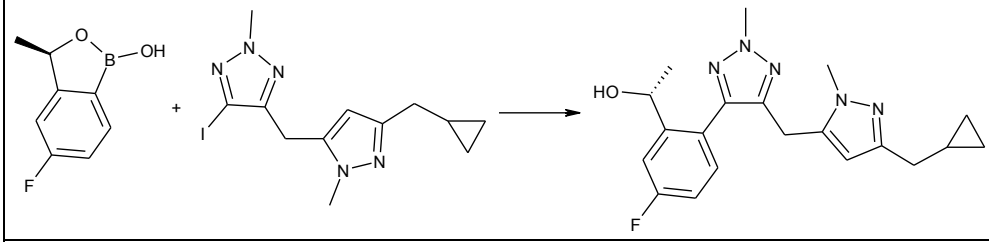
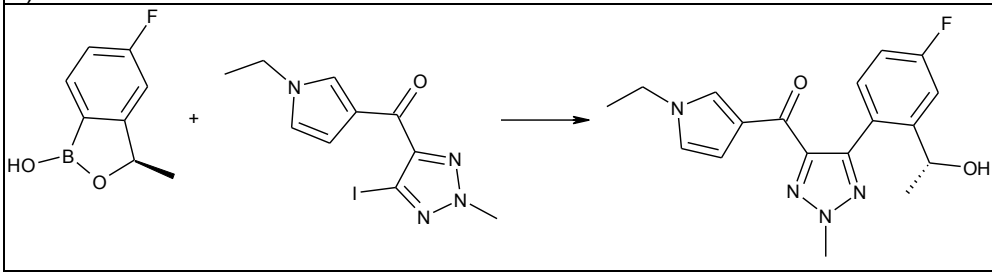
	m/z (IEP): 356 [M+H]
(R)-5-((5-(4-фтор-2-(1-гідроксіетил)феніл)-2-метилтіазол-4-іл)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонітрил	
	m/z (IEP): 357 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 342 [M+H]
(R)-1-(2-(2-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-фторпіридин-3-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 370 [M+H]
(R)-1-(2-(2-((1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-фторпіридин-3-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 380 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)піразин-2-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 367 [M+H]
(R)-1-(5-фтор-2-(1-((1-ізобутил-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)етан-1-ол	

	m/z (IEP): 358 [M+H]
(R)-1-(2-(3-хлор-1-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 375 [M+H]
(R)-1-(5-фтор-2-(2-метил-5-((1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол-4-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)феніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 358 [M+H]
(R)-1-(2-(3-хлор-1-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 389 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 398 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((5-етилізотіазол-3-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 347 [M+H]
(1R)-1-[2-(5-{[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл]етан-1-ол	

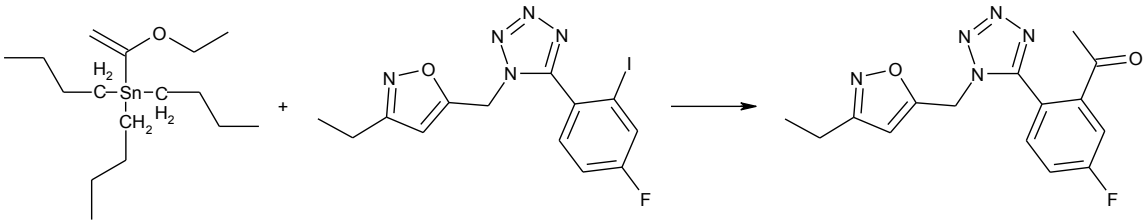
	m/z (IEP): 390 [M+H]
(1R)-1-[2-(3-{[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}-1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-фторфеніл]етан-1-ол	
	m/z (IEP): 389 [M+H]
(1R)-1-(2-{1-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл}-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 383 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метокси-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 345 [M+H]
(1R)-1-(2-{2-етил-5-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-2H-1,2,3-триазол-4-іл}-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 344 [M+H]
(1R)-1-(2-{3-бром-1-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-піразол-5-іл}-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 393 [M+H]

(R)-1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-2-(дифторметил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 392 [M+H]
(R)-1-(5-фтор-2-(1-((1-(2-фторетил)-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-піразол-5-іл)феніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 347 [M+H]
(R)-1-((3-(4-фтор-2-(1-гідроксіетил)феніл)піразин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 324 [M+H]
1-({5-[4-фтор-2-(1-гідроксіетил)феніл]-1,3-тіазол-4-yl}метил)-1H-піразол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 329 [M+H]
1-((3-(4-фтор-2-(1-гідроксіетил)феніл)піразин-2-іл)метил)-1H-піразол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 324 [M+H]
1-((5-фтор-3-(4-фтор-2-(1-гідроксиетил)феніл)піридин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 341 [M+H]
(2-(5-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)метанол	

	m/z (IEP): 356 [M+H]
1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-3,5-дифторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 388 [M+H]
2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 500 [M+H]
(R)-1-(2-(3-хлор-1-((3-етил-1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-5-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 469 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 344 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((3-(циклопропілметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 356 [M+H]

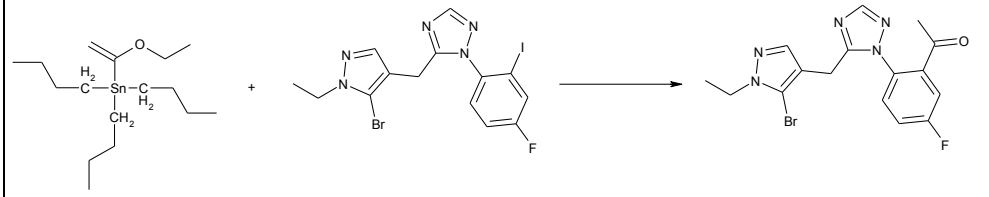
(1R)-1-[2-(5-{[3-(циклопропілметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл]етан-1-ол	
	m/z (IEP): 370 [M+H]
(R)-(1-етил-1H-пірол-3-іл)(5-(4-фтор-2-(1-гідроксіетил)феніл)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанон	
	m/z (IEP): 343 [M+H]

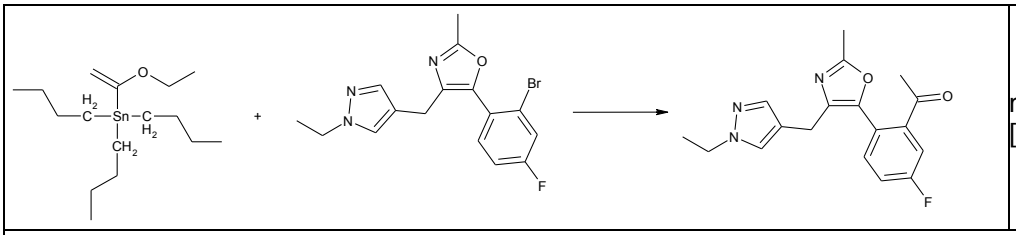
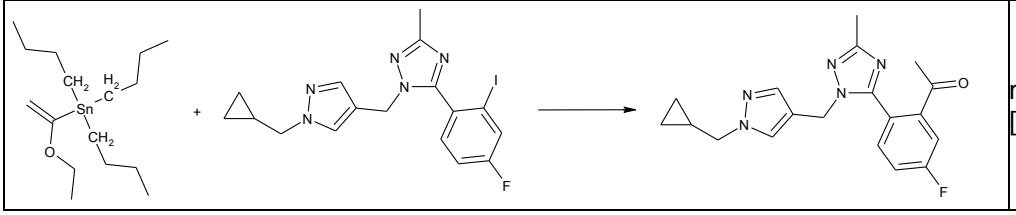
Синтез 1-(2-(1-((3-етилізоксазол-5-іл)метил)-1H-тетразол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ону



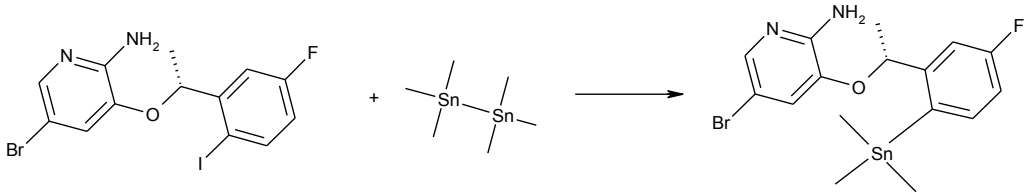
Суміш 3-етил-5-((5-(4-фтор-2-йодофеніл)-1H-тетразол-1-іл)метил)ізоксазолу (1,6 г, 4,0 ммоль), трибутил(1-етоксиетеніл)станану (2,17 г, 6,01 ммоль), CuI (80 мг, 0,40 ммоль) та Pd(PPh3)4 (460 мг, 0,40 ммоль) у толуені (20 мл) перемішували при 120 °C в атмосфері N2 протягом 12 год. Суміш розводили ДХМ (30 мл), потім промивали водою та сольовим розчином, сушили над Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→50 % ЕА в ПЕ) з одержанням залишку, який розчиняли у ТГФ (30 мл). До розчину додавали водн. HCl (1 н., 20 мл, 20 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 2 год., доводили до pH 8 за допомогою насич. водн. NaHCO3, а потім екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→50 % ЕА в ПЕ) з отриманням 1-(2-(1-((3-етилізоксазол-5-іл)метил)-1H-тетразол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ону (1,0 г, 79 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 316 [M+H]+

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-(2-{5-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-1-іл}-5-фторфеніл)етан-1-он	
	m/z (IEP): 392 [M+H]
1-(2-(4-((1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-он	

	m/z (IEP): 328 [M+H]
1-(2-(1-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-он	
	m/z (IEP): 354 [M+H]

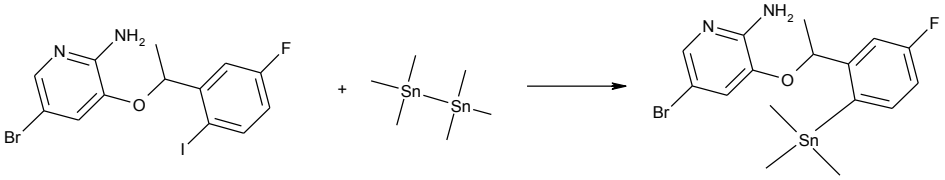
Синтез (R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(триметилстаніл)феніл)етокси)піридин-2-аміну



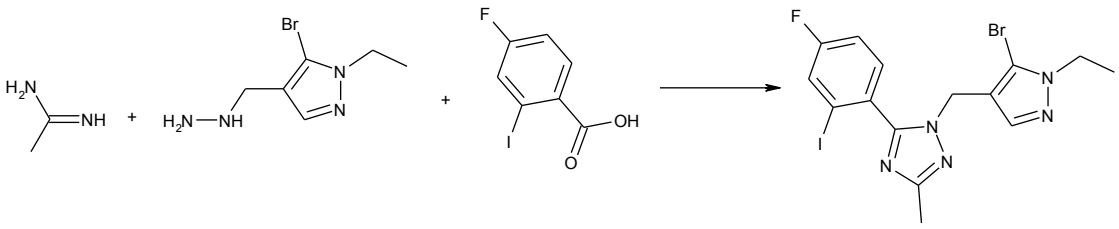
До розчину 5-бром-3-[(1R)-1-(5-фтор-2-йодфеніл)етокси]піридин-2-аміну (4,60 г, 10,5 ммоль) в толуені (200 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (1,36 г, 1,18 ммоль) та гексаметилдістанан (2,40 мл, 11,6 ммоль). Суміш перемішували при 110 °C протягом 12 годин в атмосфері N2. Після охолодження до к. т. суміш обробляли водн. KF та EtOAc і розділяли. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА=10:1, об./об.) з одержанням цільового продукту (1,95 г, вихід: 39 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 475 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(триметилстаніл)феніл)етокси)піридин-2-амін

 m/z (IEP): 475 [M+H]

Синтез 1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-5-(4-фтор-2-йодофеніл)-3-метил-1H-1,2,4-триазолу

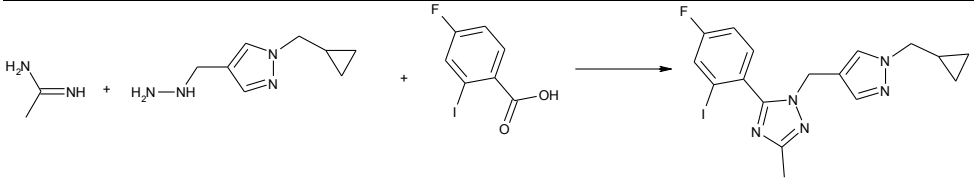


У розчин 4-фтор-2-йодбензойної кислоти (500 мг, 1,88 ммоль), етанімідаміду гідрохлориду (0,25 мл, 2,8 ммоль) та HATU (786 мг, 2,07 ммоль) у ДМФ (10 мл) додавали ДІПЕА (729 мг, 5,64 ммоль). Суміш перемішували при к. т. протягом 3 годин, а потім додавали 5-бром-1-етил-4-

(гідразинілметил)-1Н-піразолу гідрохлорид (722 мг, 2,82 ммоль) та HOAc (1,13 г, 18,8 ммоль). Перемішування продовжували при 80 °С протягом 3 год. Суміш розводили ДХМ (60 мл), потім промивали насич. водн. розчином NaHCO3 і сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА = 1:1, об./об.) з отриманням 1-((5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил)-5-(4-фтор-2-йодофеніл)-3-метил-1Н-1,2,4-триазолу (360 мг, вихід: 39 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z 490 [M+H]+.

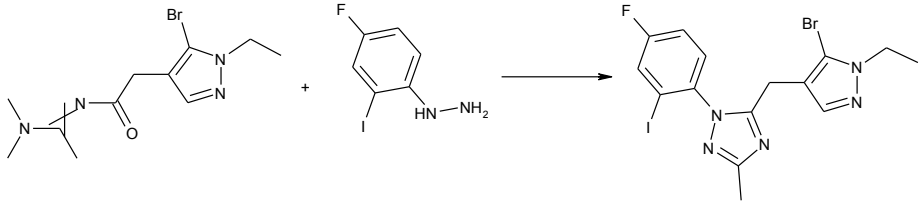
Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-((1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-4-іл)метил)-5-(4-фтор-2-йодофеніл)-3-метил-1Н-1,2,4-триазол



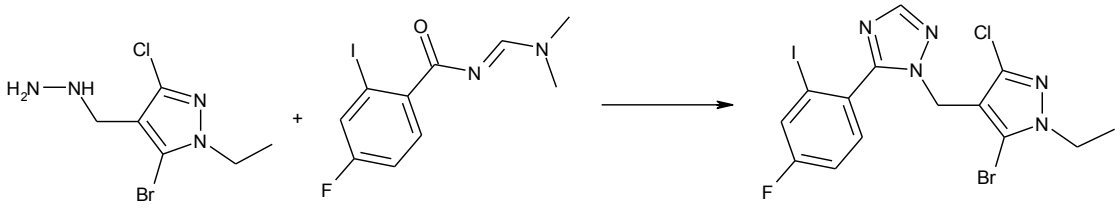
m/z (IEP): 438 [M+H]

Синтез 5-((5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил)-1-(4-фтор-2-йодофеніл)-3-метил-1Н-1,2,4-триазолу



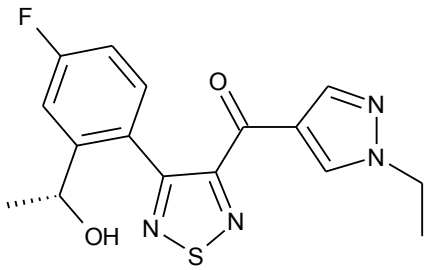
У розчин 2-(5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)-N-(1-(диметиламіно)етиліден)ацетаміду (760 мг, 2,02 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) при к. т. додавали (4-фтор-2-йодофеніл)гідразину гідрохлорид (801 мг, 2,78 ммоль). Суміш перемішували при 60 °С протягом 3 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі для видалення AcOH, залишок підлужували до pH 8 за допомогою насич. водн. розчину NaHCO3, екстрагували EtOAc (3×10 мл), промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→35 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 5-((5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил)-1-(4-фтор-2)-йодофеніл)-3-метил-1Н-1,2,4-триазолу у вигляді помаранчево-червоної твердої речовини (580 мг, вихід: 59 %). РХ-МС IEP (m/z): 490 [M+H]+.

Синтез 1-[(5-бром-3-хлор-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-(4-фтор-2-йодофеніл)-1Н-1,2,4-триазолу



Суміш 5-бром-3-хлор-1-етил-4-(гідразинілметил)-1Н-піразолу (2,70 г, 10,7 ммоль), N-[(1E)-(диметиламіно)метиліден]-4-фтор-2-йодбензаміду (3,40 г, 10,7 ммоль) і NaOAc (3,50 г, 42,6 ммоль) в AcOH (50 мл) перемішували при 90 °С протягом 16 год. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ЕА (50 мл). Органічний шар промивали водн. NaHCO3, сушили над Na2SO4 і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→50 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 1-[(5-бром-3-хлор-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-(4-фтор-2-йодофеніл)-1Н-1,2,4-триазолу (1,5 г, 28 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ/МС (IEP): m/z=510 [M+H]+.

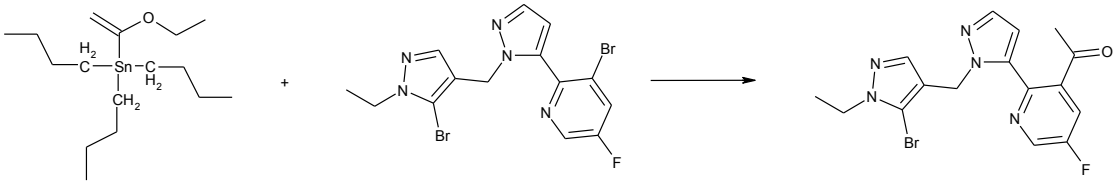
Синтез (R)-(1-етил-1H-піразол-4-іл)(4-(4-фтор-2-(1-гідроксіетил)феніл)-1,2,5-тіадіазол-3-іл)метанону



У розчин метил 4-бром-1,2,5-тіадіазол-3-карбоксилату (900 мг, 4,04 ммоль), (R)-5-фтор-3-метилбензо[c][1,2]оксаборол-1(3H)-олу (700 мг, 4,04 ммоль), Pd(dppf)Cl2 (16 мг, 0,022 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) та воді (4 мл), додавали карбонат калію (1,12 г, 8,07 ммоль). Суміш тричі дегазували N2, потім перемішували при 80 °C протягом ночі. Після ночі реакційну суміш охолоджували до к. т. і фільтрували. Фільтрат розводили водою (20 мл), підкисляли 1 н. водн. HCl до pH 3 та екстрагували EA (2×20 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (0→40 % EtOAc у ПЕ) з одержанням (R)-8-фтор-6-метил-4H, 6H-бензо[5,6]оксепіно[3,4-c][1,2,5]тіадіазол-4-ону (550 мг, 49 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 251 [M+H]+.

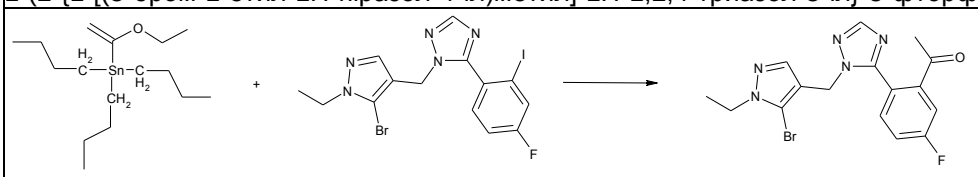
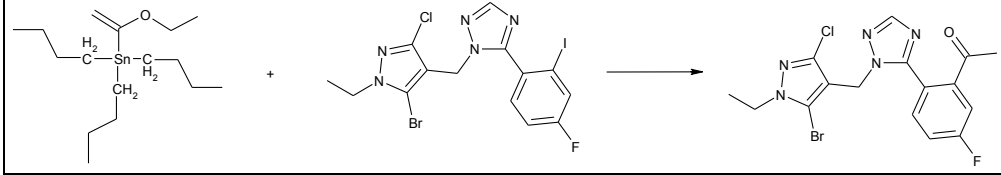
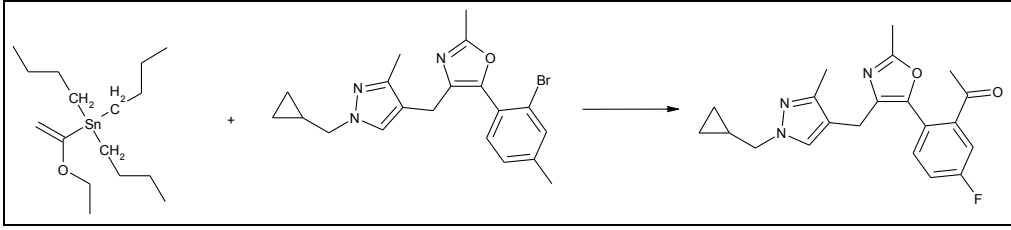
В розчин 1-етил-4-йод-1H-піразолу (352 мг, 1,58 ммоль) у ТГФ (7 мл) краплями додавали комплекс хлориду ізопропілмагнію та хлориду літію (1,27 мл, 1,65 ммоль, 1,3 М у ТГФ) при к. т. і перемішували при к. т. протягом 2 год. Через 2 години додавали (R)-8-фтор-6-метил-4H, 6H-бензо[5,6]оксепіно[3,4-c][1,2,5]тіадіазол-4-он (285 мг, 1,14 ммоль) і перемішували отриману суміш при к. т. ще протягом 1 год. Через 1 год. реакційну суміш гасили додаванням насич. водн. розчину NH4Cl (5 мл), екстрагували EA (3×5 мл), об'єднували всі органічні фази, промивали насич. водн. розчином NH4Cl (5 мл) і сольовим розчином (5 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (0→50 % EtOAc у ПЕ) з одержанням (R)-(1-етил-1H-піразол-4-іл)(4-(4-фтор-2-(1-гідроксіетил)феніл)-1,2,5-тіадіазол-3-іл)метанону (220 мг, 50 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 347 [M+H]+.

Синтез 1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторпіридин-3-іл)етан-1-ону

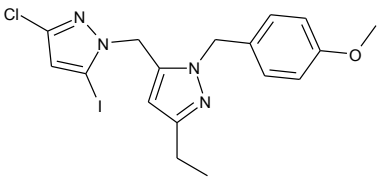


В розчин 3-бром-2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторпіридину (800 мг, 1,86 ммоль) і трибутил(1-етоксивініл)станану (1,1 г, 2,8 ммоль) в толуені (50 мл) додавали Pd(PPh3)4 (430 мг, 0,370 ммоль) в атмосфері N2. Отриману суміш перемішували в атмосфері N2 при 100 °C протягом 8 год. Суміш охолоджували до к. т. і додавали 1 н. водн. HCl (20 мл). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 1 години, а потім нейтралізували за допомогою насич. Na2CO3 до pH 8. Отриману суміш екстрагували EA, сушили над безводним Na2SO4, концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (0→40 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторпіридин-3-іл)етан-1-ону (200 мг, 27 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 392 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-(2-{1-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-іл}-5-фторфеніл)етан-1-он	
	m/z (IEP): 392 [M+H]
1-(2-{1-[(5-бром-3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-іл}-5-фторфеніл)етан-1-он	
	m/z (IEP): 426 [M+H]
1-(2-(4-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-он	
	m/z (IEP): 368 [M+H]

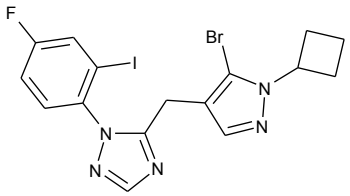
Синтез 3-хлор-1-((3-етил-1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-5-іл)метил)-5-йод-1H-піразолу



В розчин {3-етил-1-[(4-метоксифеніл)метил]-1H-піразол-5-іл}метанолу (2,57 г, 10,4 ммоль) в ДХМ (30 мл) краплями додавали SOCl2 (1,89 мл, 26,044 ммоль) за 0 °C. Потім реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 2 год. Цю реакцію гасили водою (10 мл), нейтралізували за допомогою NaHCO3 (10 мл) до PH=7 та екстрагували ДХМ (3×15 мл). Ці об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі з отриманням 5-(хлорметил)-3-етил-1-[(4-метоксифеніл)метил]-1H-піразолу (2,56 г, 93 %) у вигляді коричнево-жовтої маслянистої речовини.

У розчин 5-(хлорметил)-3-етил-1-[(4-метоксифеніл)метил]-1H-піразолу (2,50 г, 9,44 ммоль) в ДМФ (30 мл) додавали 3-хлор-5-йод-1H-піразол (2,26 г, 9,92 ммоль) та Cs2CO3 (6,15 м, 18,9 ммоль). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат розводили насич. водн. розчином NH4Cl (100 мл) та EA (100 мл), органічну фазу сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→40 % EtOAC у ПЕ) до 3-хлор-1-({3-етил-1-[(4-метоксифеніл)метил]-1H-піразол-5-іл}метил)-5-йод-1H-піразолу (4,2 г, 97 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 457 [M+H]+

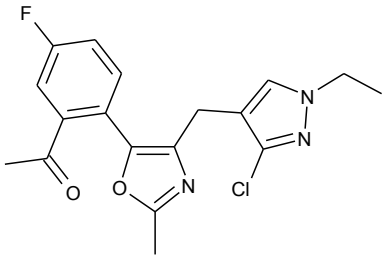
Синтез 5-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)-1-(4-фтор-2-йодофеніл)-1H-1,2,4-триазолу



Розчин 2-(5-бром-1-циклобутил-1Н-піразол-4-іл)ацетаміду (1,70 г, 6,58 ммоль) в ДМФ-ДМА (8,82 мл, 65,9 ммоль) перемішували при к. т. протягом 4 год. Суміш концентрували з одержанням неочищеного 2-(5-бром-1-циклобутил-1Н-піразол-4-іл)-N-((диметиламіно)метилен)ацетаміду. РХ-МС IEP (m/z): 313 [M+H]+.

У розчин 2-(5-бром-1-циклобутил-1Н-піразол-4-іл)-N-((диметиламіно)метилен)ацетаміду (2,00 г, 6,38 ммоль) в AcOH (10 мл) додавали (4-фтор-2-йодофеніл)гідразину гідрохлорид (1,51 г, 6,38 ммоль) при к. т. Суміш перемішували при 70 °С протягом 2 год. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→30 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 5-((5-бром-1-циклобутил-1Н-піразол-4-іл)метил)-1-(4-фтор-2-йодофеніл)-1Н-1,2,4-триазолу (1,8 г, 56 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 502 [M+H]+.

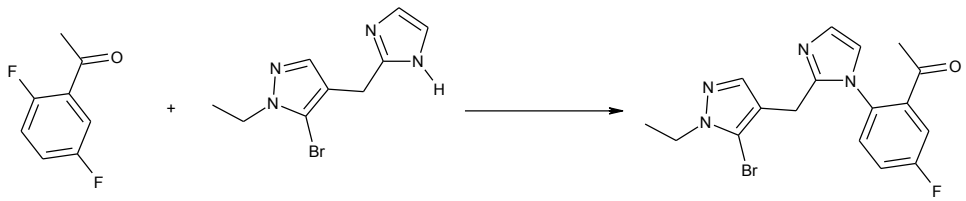
Синтез 1-(2-(4-((3-хлор-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ону



У розчин, що перемішується, (діацетоксийод)бензолу (2,2 г, 6,7 ммоль) і ацетонітрилу (20 мл) додавали TfOH (3,8 г, 25 ммоль) при к. т. Після перемішування при к. т. протягом 20 хв додавали розчин 1-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(3-хлор-1-етил-1Н-піразол-4-іл)пропан-1-ону (2,0 г, 5,6 ммоль) в MeCN (10 мл) і дефлегмували реакційну суміш протягом 2,5 год. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→50 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 5-(2-бром-4-фторфеніл)-4-[(3-хлор-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил]-2-метил-1,3-оксазолу (0,21 г, 9,5 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 398 [M+H]+.

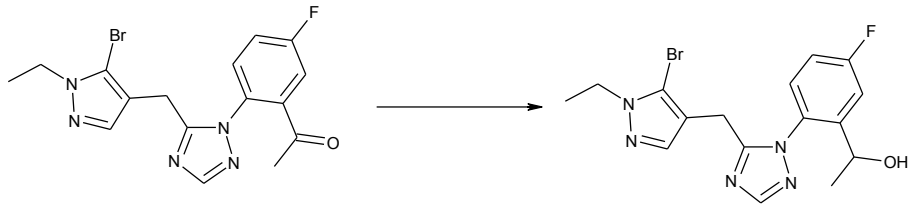
Суміш 5-(2-бром-4-фторфеніл)-4-((3-хлор-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазолу (200 мг, 0,50 ммоль), 1 -(етенілокси)бутану (0,40 мл, 3,1 ммоль), DPPP (10 мг, 0,03 ммоль), триетиламіну (0,08 мл, 0,60 ммоль) та Pd(OAc)2 (3 мг, 0,01 ммоль) в [bmim][BF4] (2 мл) перемішували при 115 °С протягом 24 годин в атмосфері N2. Реакційну суміш охолоджували до к. т., додавали HCl (1 мл, 1,5 ммоль, 1,5 М у воді) та ТГФ (1 мл). Перемішування продовжували при к. т. протягом 1 год., а потім суміш екстрагували EtOAc (5 мл x2). Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (0→40 % ЕА в ПЕ) з одержанням 1-(2-(4-((3-хлор-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ону (100 мг, 59 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 362 [M+H]+.

Синтез 1-(2-(2-((5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил)-1Н-імідазол-1-іл)-5-фторфеніл)етанону



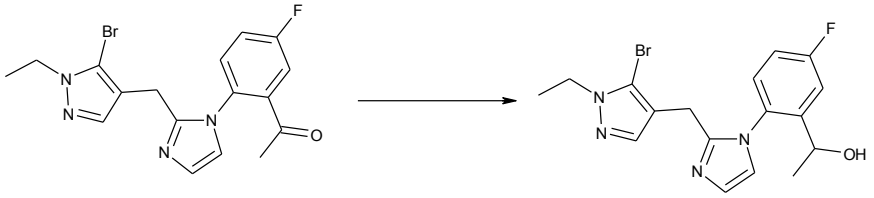
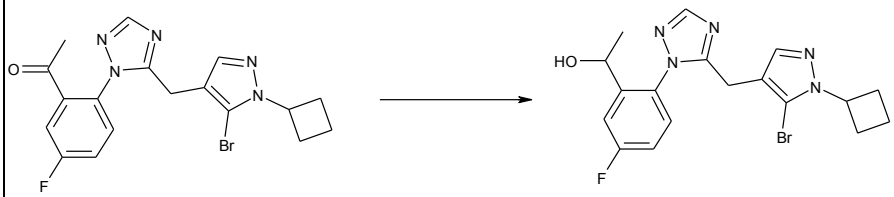
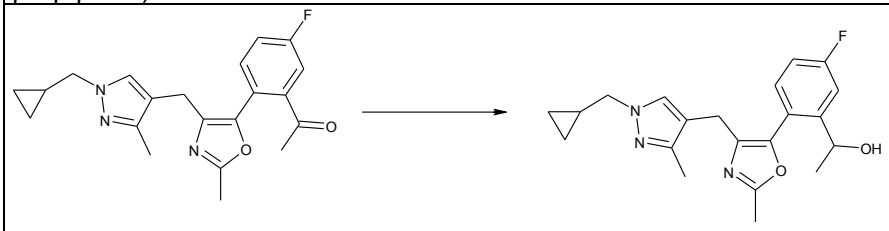
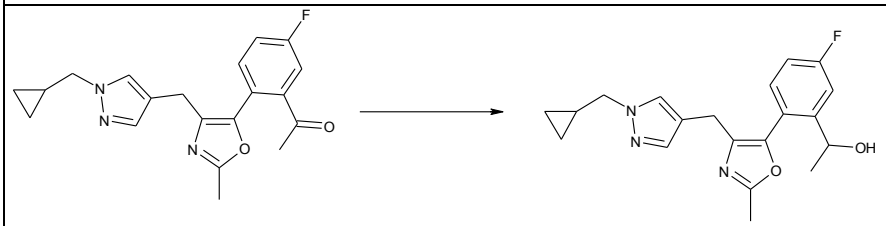
Суміш 4-((1Н-імідазол-2-іл)метил)-5-бром-1-етил-1Н-піразолу (5,00 г, 19,6 ммоль), K3PO4 (8,30 г, 39,2 ммоль), 1-(2,5-дифторфеніл)етанону (6,20 г, 40,0 ммоль) у безводному ДМСО (35 мл) перемішували при 90 °С протягом 12 год. Суміш гасили крижаною водою, а потім екстрагували ДХМ (50 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ДХМ: MeOH=25: 1, об./об.) з отриманням неочищеного 1-(2-(2-((5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил)-1Н-імідазол-1-іл)-5-фторфеніл)етанону у вигляді білої твердої речовини (2,2 г, вихід: 29 %). РХ-МС IEP (m/z): 391 [M+H]+.

Синтез 1-(2-{5-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-1-іл}-5-фторфеніл)етан-1-олу

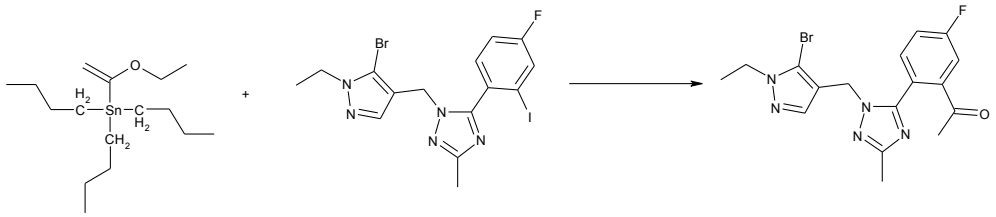


В розчин 1-(2-{5-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-1-іл}-5-фторфеніл)етан-1-ону (480 мг, 1,22 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали $NaBH_4$ (23 мг, 0,61 ммоль) при 0 °C і суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакційну суміш гасили крижаною водою, концентрували для видалення MeOH та розводили ДХМ. Отриману суміш промивали насич. водн. розчином NH_4Cl і сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували до сухості. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→20 % MeOH у ДХМ) з отриманням 1-(2-{5-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-1-іл}-5-фторфеніл)етан-1-олу (330 мг, 68 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 394 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

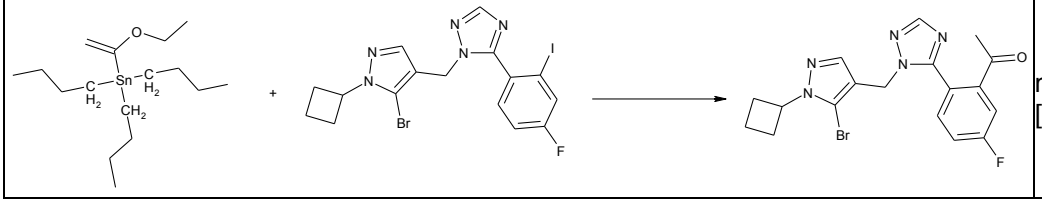
1-(2-(2-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-імідазол-1-іл)-5-фторфеніл)етанол	
	m/z (IEP): 393 [M+H]
1-(2-(5-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 420 [M+H]
1-(2-(4-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 370 [M+H]
1-(2-(4-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ол	
	m/z (IEP): 356 [M+H]

Синтез 1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етанону

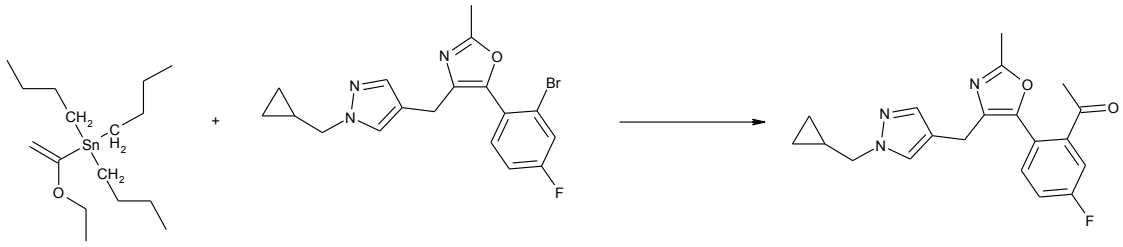


В розчин 1-[(5-бром-1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил]-5-(4-фтор-2-йодофеніл)-3-метил-1Н-1,2,4-триазолу (600 мг, 1,22 ммоль) та трибутил(1-етоксиетеніл)станану (486 мг, 1,35 ммоль) у толуені (18 мл) додавали Pd(PPh3)4 (142 мг, 0,120 ммоль) та CuI (23 мг, 0,12 ммоль). Суміш двічі наповнювали N2, потім перемішували при 100 °С протягом 12 год. Після охолодження до к. т. суміш вливали в насич. водн. KF (50 мл), потім перемішували протягом 1 години. Отримані шари розділяли, органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли у ТГФ (20 мл), а потім додавали 1 н. водн. HCl (6,2 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Суміш концентрували при зниженому тиску, а залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ПЕ:ЕА= 1:1, об./об.) з отриманням 1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1Н)-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етанону у вигляді жовтої олії (180 мг, вихід: 36 %). РХ/МС (IEP): m/z 406 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

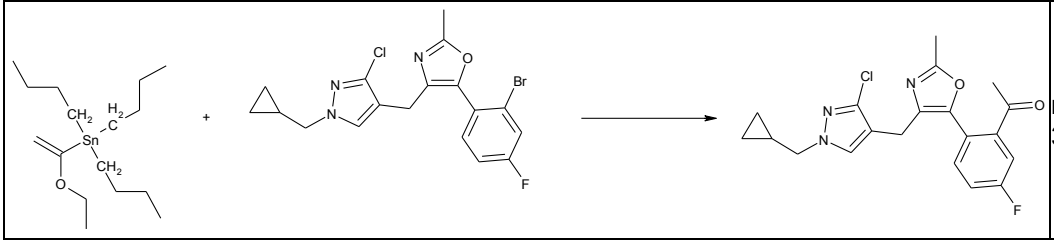
1-(2-(1-((5-бром-1-циклобутил-1Н-піразол-4-іл)метил)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етанон	
	m/z (IEP): 418 [M+H]

Синтез 1-(2-(4-((1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ону

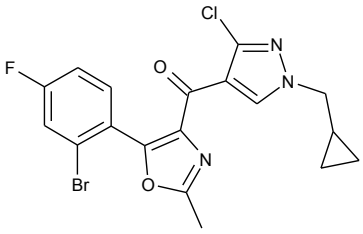


Суміш 5-(2-бром-4-фторфеніл)-4-{[1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-4-іл]метил}-2-метил-1,3-оксазолу (450 мг, 1,15 ммоль), трибутил(1-етоксиетеніл)станану (625 мг, 1,73 ммоль), CuI (20 мг, 0,12 ммоль) та Pd(PPh3)4 (133 мг, 0,115 ммоль) у толуені (10 мл) перемішували при 120 °С в атмосфері N2 протягом 12 год. Суміш концентрували, а потім розводили ТГФ (10 мл) та водн. HCl (10 мл, 1 н.). Цю суміш перемішували при к. т. протягом 1 год. Цей розчин розводили EtOAc (30 мл), промивали водою (20 мл) та сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним Na2SO4 і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (ПЕ:EtOAc=1:1) з одержанням 1-(2-(4-((1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ону (250 мг, 61 % вихід) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) m/z: 354 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

1-[2-(4-{[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-1,3-оксазол-5-іл)-5-фторфеніл]етан-1-он	
	m/z (IEP): 388 [M+H]

Синтез 5-(2-бром-4-фторфеніл)-4-[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-карбоніл]-2-метил-1,3-оксазолу



Суміш метил 2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилату (10,0 г, 70,9 ммоль), ТФО (6,1 мл, 82 ммоль) та NBS (15,1 г, 85,0 ммоль) в CH3CN (200 мл) перемішували при к. т. протягом 12 год. Суміш гасили насич. водн. Na2S2O3 при 0 °C та доводили до pH 7 за допомогою насич. водн. NaHCO3. Суміш екстрагували EA (200 мл x 3). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (20 % EtOAc у ПЕ) з одержанням метил 5-бром-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилату (5,0 г, вихід: 32 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 220 [M+H]+.

Суміш метил 5-бром-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилату (5,0 г, 28 ммоль) та гідроксиду літію (2,40 г, 56,8 ммоль) у ТГФ (20 мл) та H2O (20 мл) перемішували при к. т. протягом 12 год. Суміш доводили до pH 3 за допомогою 1 M водн. HCl та екстрагували EA (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na2SO4, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеної 5-бром-2-метил-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти (3,8 г, вихід: 81 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 206 [M+H]+.

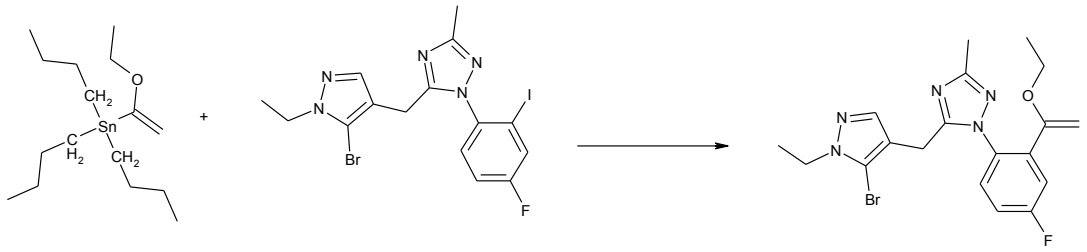
У суміш 5-бром-2-метил-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти (3,8 г, 18 ммоль), метокси(метил)аміну (2,30 г, 24,0 ммоль), HOBt (3,70 г, 27,7 ммоль) та TEA (10,3 мл, 73,8 ммоль) в ДМФ (50 мл), ЕДКІ (5,30 г, 27,7 ммоль) додавали при 0 °C. Льодяну баню видаляли і перемішували суміш протягом 12 годин, поки вона нагрівалася до к. т. Суміш фільтрували, а фільтрат екстрагували EA (100 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл x 3). Цей розчин сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (25 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 5-бром-N-метокси-N, 2-диметил-1,3-оксазол-4-карбоксаміду (2,0 г, вихід: 44 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 249 [M+H]+.

В суміш 3-хлор-1-(циклопропілметил)-4-йод-1H-піразолу (2,7 г, 9,6 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали розчин комплексу хлориду ізопропілмагнію та хлориду літію (1,3 M у ТГФ, 9,6 мл). Реакційну суміш тричі дегазували N2, а потім перемішували при 0 °C протягом 1 год. У цю суміш додавали 5-бром-N-метокси-N, 2-диметил-1,3-оксазол-4-карбоксамід (2,00 г, 8,03 ммоль) і продовжували перемішування при 0 °C протягом 2 год. Суміш гасили насич. водн. розчином NH4Cl (100 мл) при 0 °C та екстрагували EA (100 мл×3). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (30 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 5-бром-4-[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-карбоніл]-2-метил-1,3-оксазолу (1,07 г, вихід: 39 %) у вигляді блідо-жовтої олії. РХ-МС IEP (m/z): 344 [M+H]+.

Суміш 5-бром-4-[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-карбоніл]-2-метил-1,3-оксазолу (250 мг, 0,730 ммоль), (2-бром-4-фторфеніл)боронової кислоти (190 мг, 0,870 ммоль), Pd(PPh3)4 (84 мг, 0,07 ммоль) та Na2CO3 (154 мг, 1,45 ммоль) у толуені (6 мл) та EtOH (3 мл) тричі дегазували N2 і перемішували при 80 °C протягом 12 год. Суміш концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (ПЕ:EA=1:1, об./об.) з

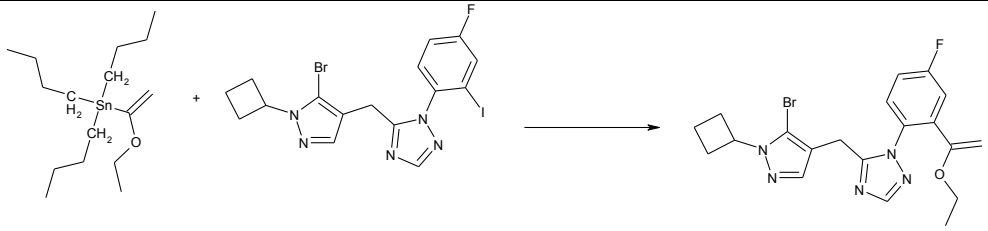
отриманням 5-(2-бром-4-фторфеніл)-4-[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-карбоніл]-2-метил-1,3-оксазолу (230 мг, вихід: 72 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 438 [M+H]+.

Синтез 5-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1-(2-(1-етоксивініл)-4-фторфеніл)-3-метил-1H-1,2,4-тріазолу

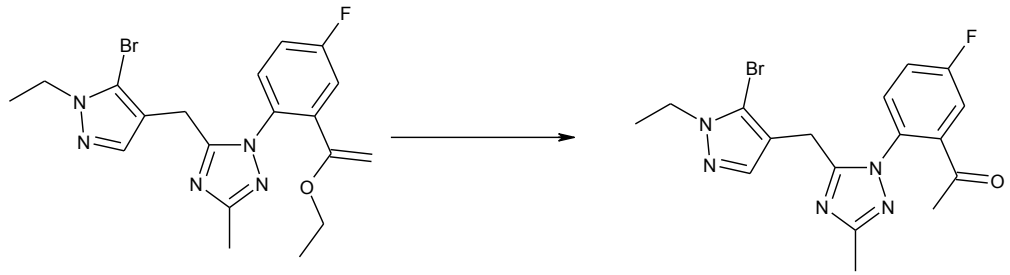


В розчин 5-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1-(4-фтор-2-йодофеніл)-3-метил-1H-1,2,4-триазолу (580 мг, 1,12 ммоль) у толуені (10 мл) додавали Pd(PPh3)4 (273 мг, 0,240 ммоль), CuI (45 мг, 0,24 ммоль) та трибутил(1-етоксиетеніл)станан (855 мг, 2,37 ммоль). Суміш тричі дегазували в атмосфері N2 і перемішували при 120 °C протягом 6 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш гасили насич. водн. KF (10 мл) та екстрагували EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного 5-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1-(2-(1-етоксивініл)-4-фторфеніл)-3-метил-1H-1,2,4-триазолу у вигляді коричневої смоли (494 мг, вихід: 96 %). РХ-МС IEP (m/z): 434 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

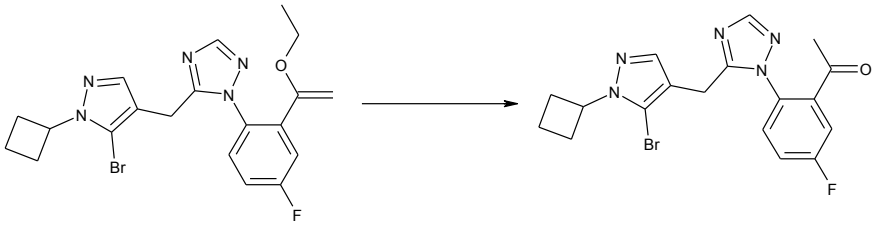
5-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)-1-(2-(1-етоксивініл)-4-фторфеніл)-1H-1,2,4-триазол	
	m/z (IEP): 446 [M+H]

Синтез 1-(2-(5-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ону

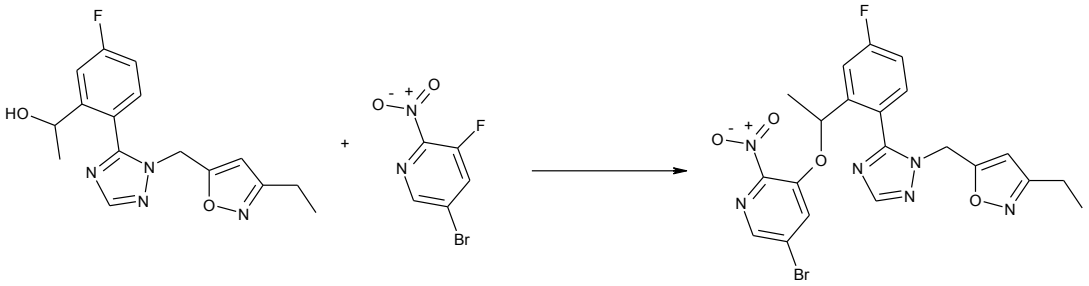


В розчин 5-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1-(2-(1-етоксивініл)-4-фторфеніл)-3-метил-1H-1,2,4-триазолу (494 мг, 1,14 ммоль) у ТГФ (10 мл) при к. т. додавали конц. HCl (1,0 мл, 12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 20 хв. Реакційну суміш підлужували до pH 8 за допомогою насич. водн. NaHCO3 та екстрагували EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл) сушили над безводним Na2SO4, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→5 % MeOH у ДХМ) з отриманням 1-(2-(5-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-фторфеніл)етан-1-ону у вигляді білої твердої речовини (250 мг, вихід: 54 %). РХ-МС (IEP) m/z: 406 [M+H]+.

Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

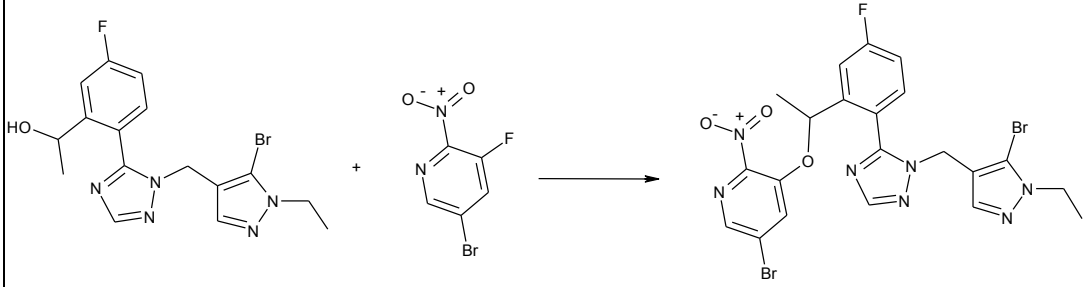
1-(2-(5-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-фторфеніл)етан-1-он	
	m/z (IEP): 418 [M+H]

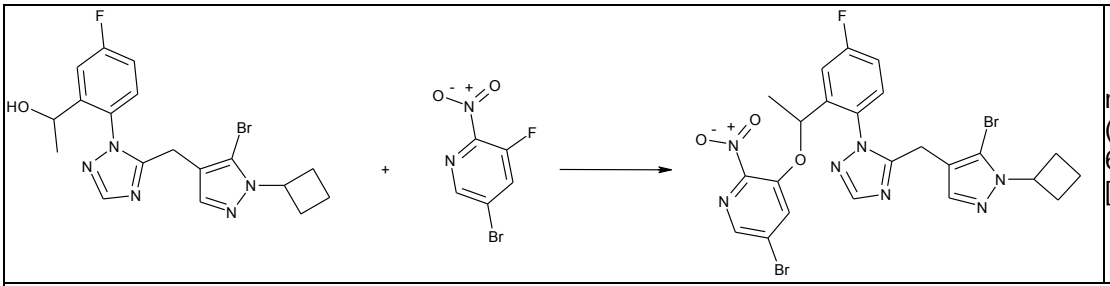
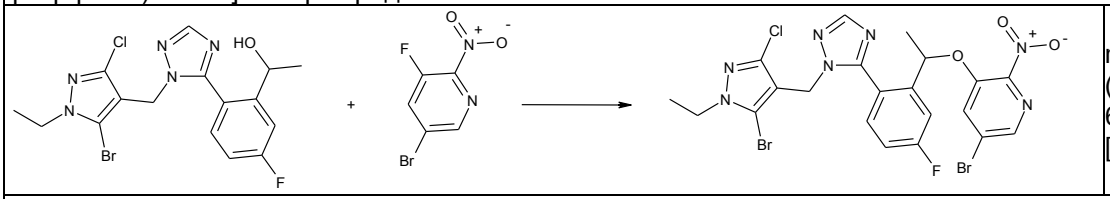
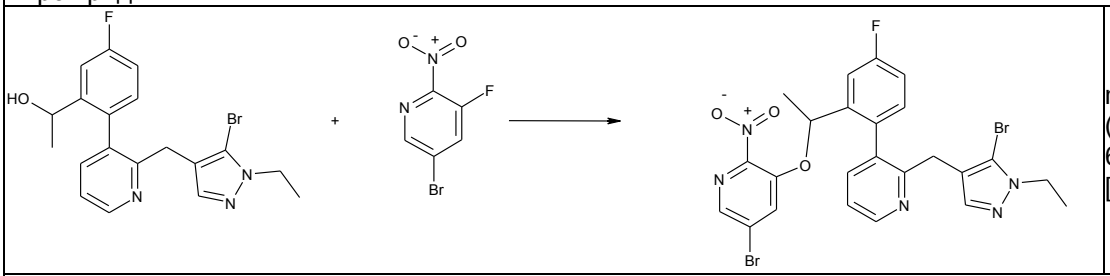
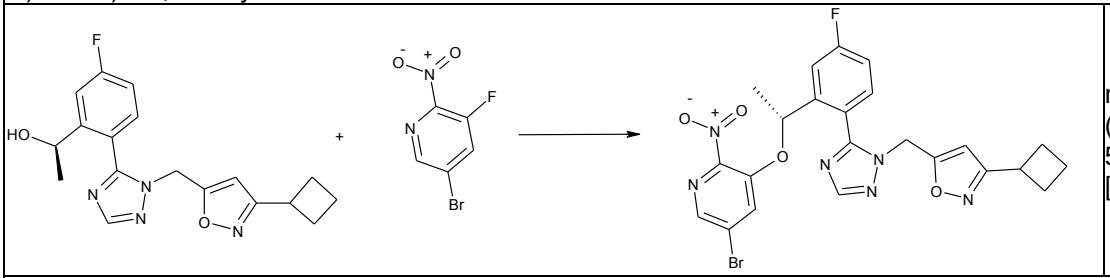
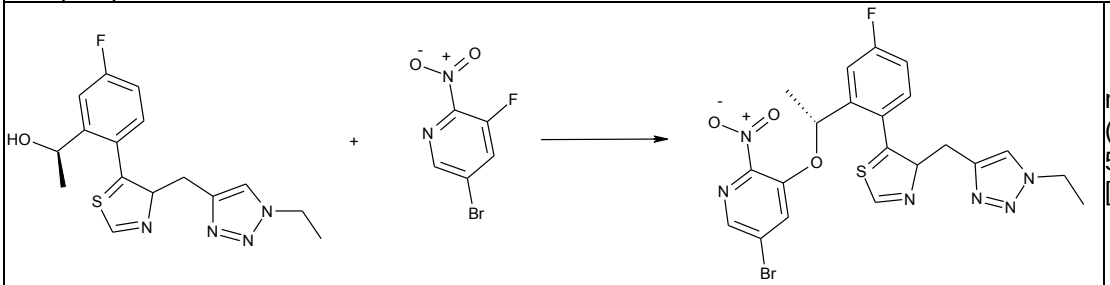
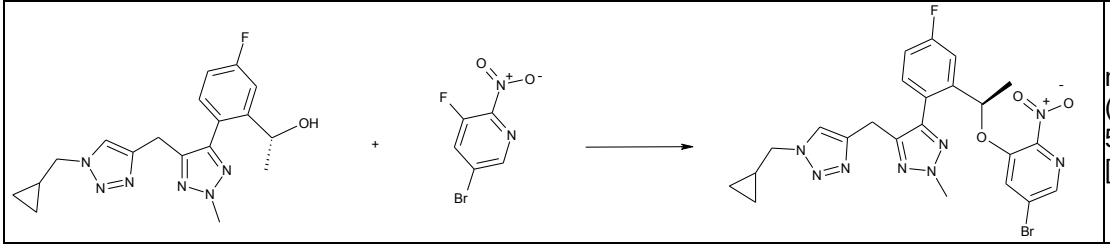
Синтез 5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-етилізоксазолу

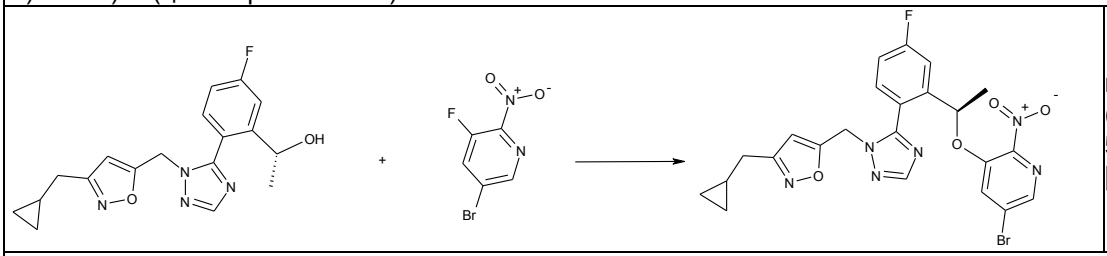
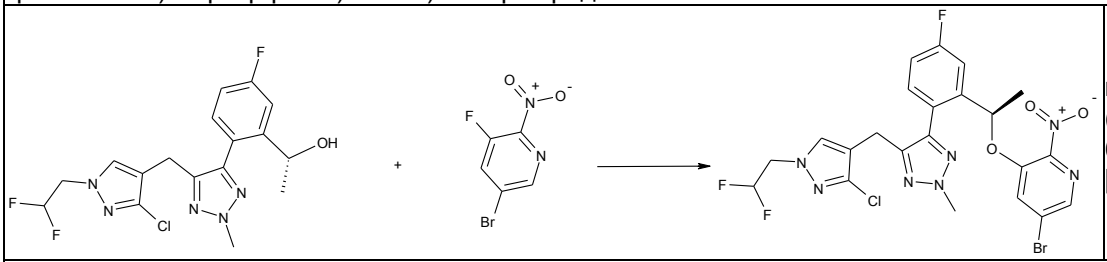
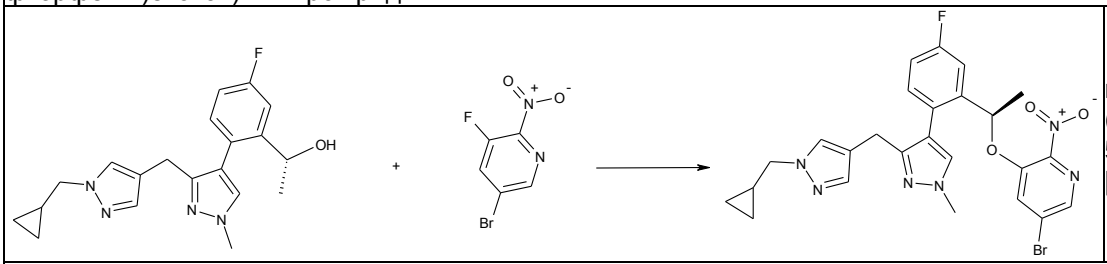
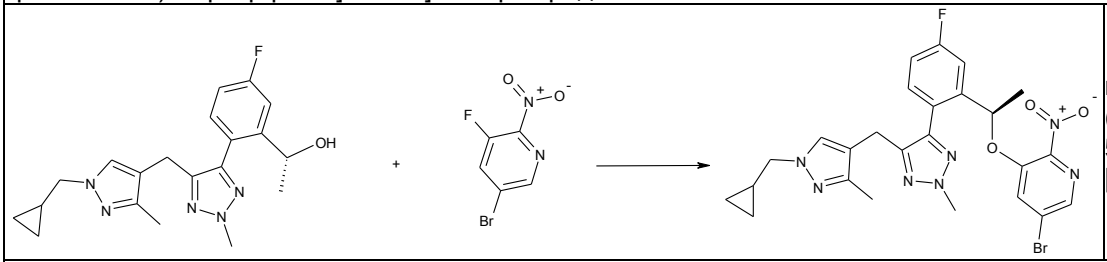
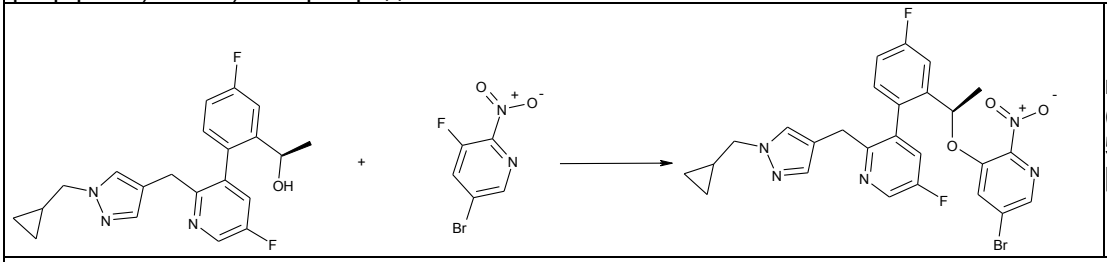


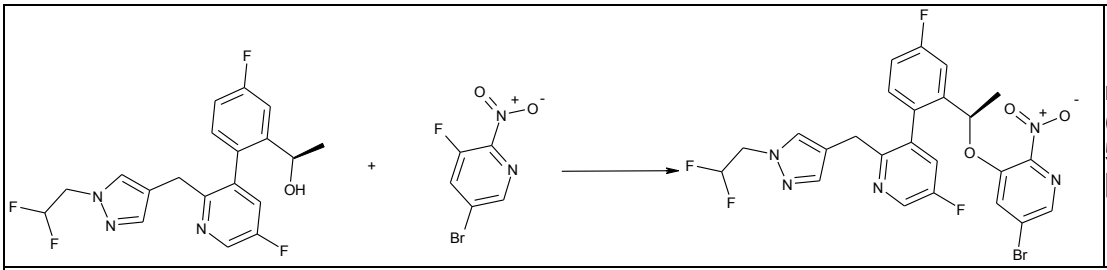
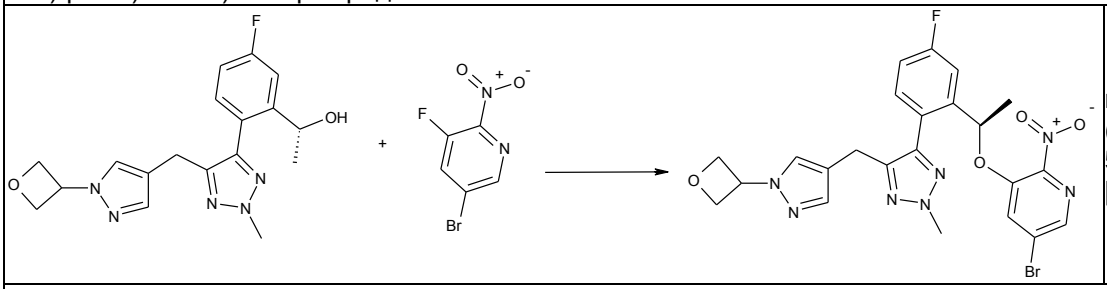
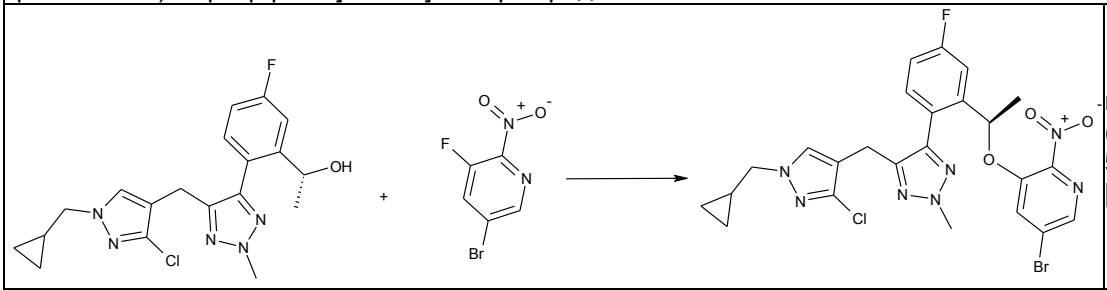
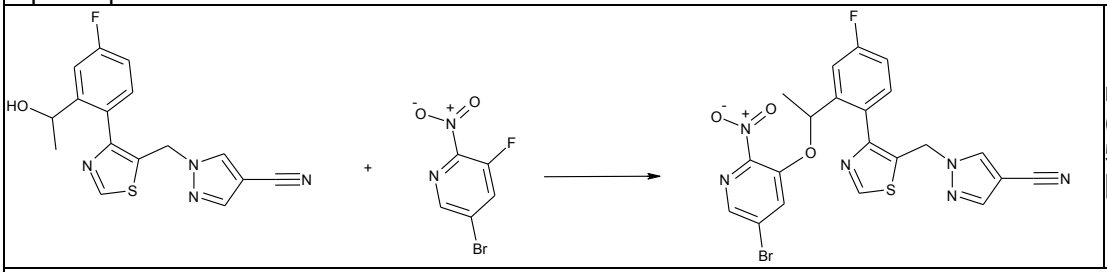
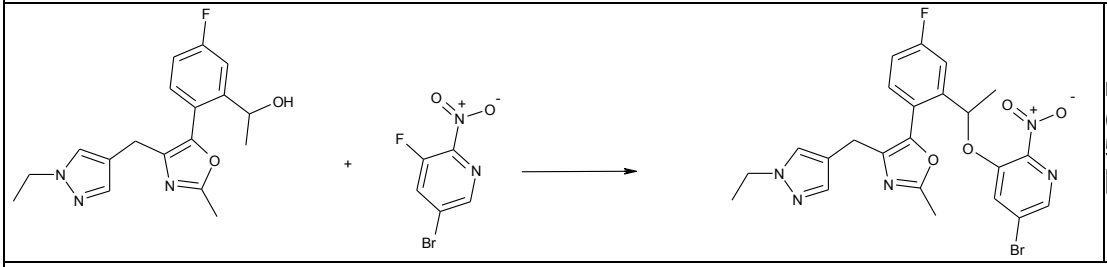
Розчин 1-(2-{1-[(3-етил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-іл}-5-фторфеніл)етан-1-олу (250 мг, 0,40 ммоль) і NaH (24 мг, 0,59 ммоль) у ТГФ (5 мл) перемішували при 25 °C протягом 1 год. До цієї суміші додавали 5-бром-3-фтор-2-нітропіридин (131 мг, 0,590 ммоль). Перемішування продовжували при 25 °C протягом 2 год. Реакційну суміш гасили крижаною водою і розділяли між ЕА та водою. Шари розділяли, а водн. шар екстрагували ЕА. Органічний шар промивали насич. NH_4Cl і сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0→10 % MeOH у ДХМ) з отриманням 5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-етилізоксазолу (198 мг, вихід: 97 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 517 [M+H]+.

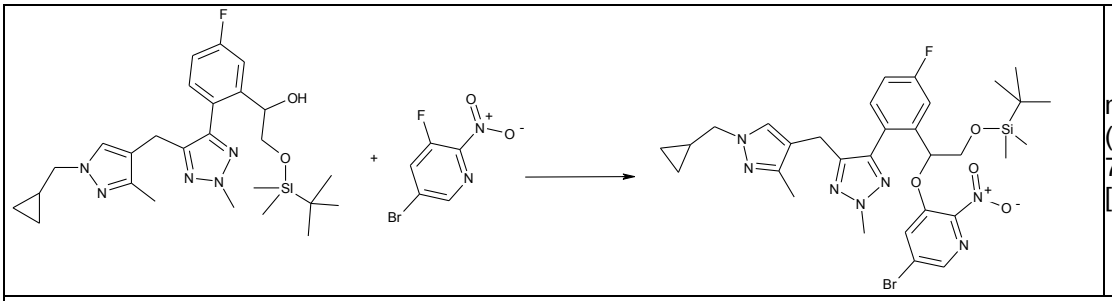
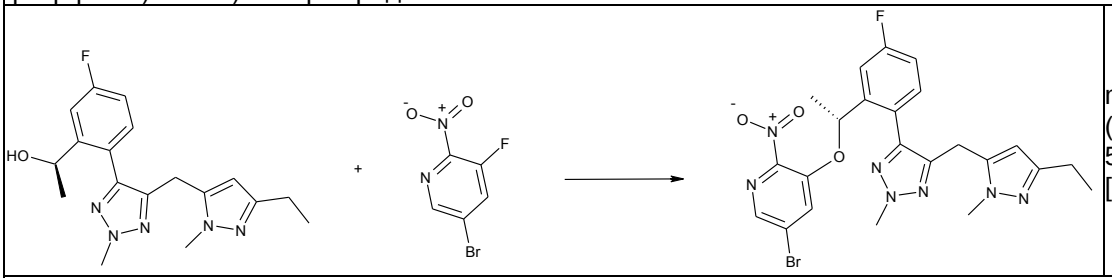
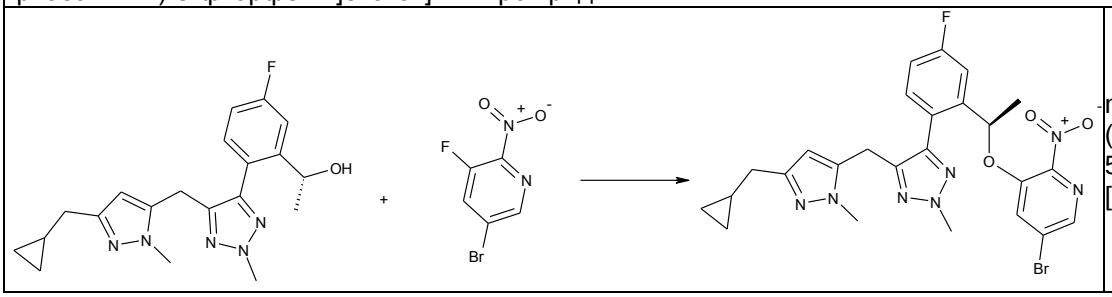
Наступні проміжні сполуки синтезували, використовуючи аналогічний експериментальний протокол:

5-бром-3-[1-(2-{1-[(5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-іл}-5-фторфеніл)етокси]-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 594 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(5-((5-бром-1-циклобутил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	

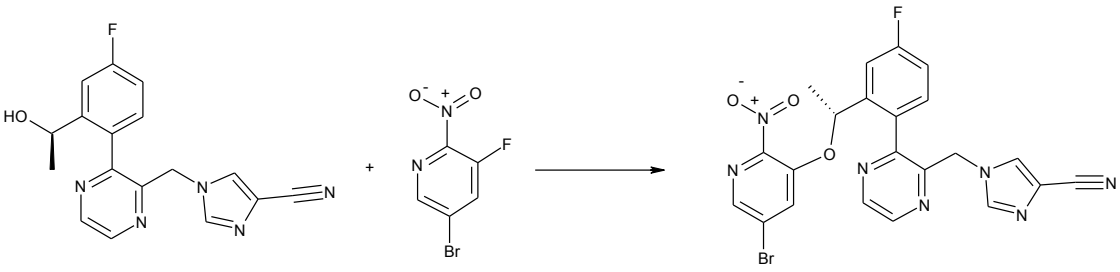
	m/z (IEP): 620 [M+H]
5-бром-3-[1-(2-{1-[(5-бром-3-хлор-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-іл}-5-фторфеніл)етокси]-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 628 [M+H]
5-бром-3-(1-(2-(2-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)піридин-3-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 604 [M+H]
(R)-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-циклобутилізоксазол	
	m/z (IEP): 543 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-(2-{4-[(1-етил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил]-1,3-тіазол-5-іл}-5-фторфеніл)етокси]-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 533 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 557 [M+H]

(R)-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-(циклопропілметил)ізоксазол	
	m/z (IEP): 543 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 600 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(3-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 555 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-[2-(5-{[1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл]етокси]-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 570 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(2-((1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-фторпіридин-3-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 570 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(2-((1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-4-іл)метил)-5-фторпіридин-3-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	

	m/z (IEP): 580 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(2-метил-5-((1-(оксетан-3-іл)-1H-піразол-4-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)феніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 558 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-[2-(5-{[3-хлор-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл]етокси]-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 590 [M+H]
1-[[4-(2-[1-[(5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси]етил]-4-фторфеніл)-1,3-тіазол-5-іл]метил]піразол-4-карбонітрил	
	m/z (IEP): 529 [M+H]
5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-4-((1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метилоксазол	
	m/z (IEP): 530 [M+H]
5-бром-3-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	

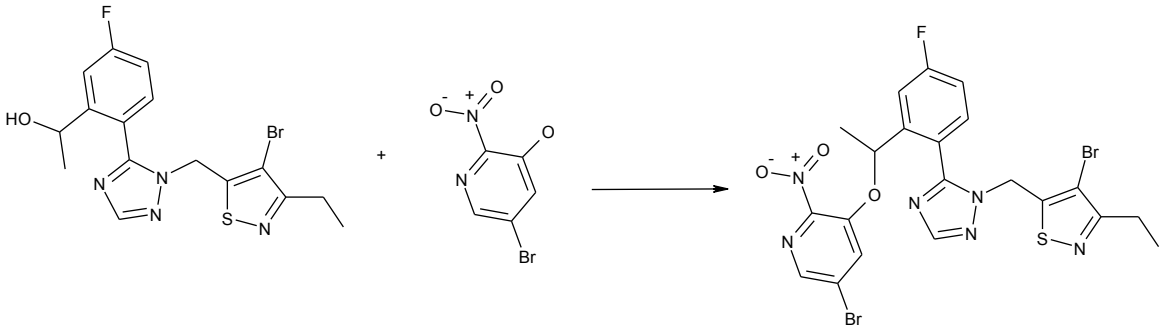
	m/z (IEP): 700 [M+H]
(R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 544 [M+H]
5-бром-3-[(1R)-1-[2-(5-{[3-(циклопропілметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл]етокси]-2-нітропіридин	
	m/z (IEP): 570 [M+H]

Синтез (R)-1-((3-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)піразин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу



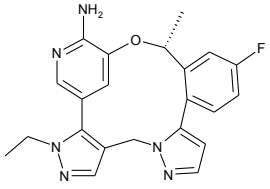
Суміш (R)-1-((3-(4-фтор-2-(1-гідроксіетил)феніл)піразин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу (200 мг, 0,62 ммоль), 5-бром-3-фтор-2-нітропіридину (205 мг, 0,930 ммоль) і Cs2CO3 (403 мг, 1,24 ммоль) у безводному ТГФ (5 мл) перемішували при 80 °C у герметично закритій пробірці протягом 3 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш фільтрували через целіт, а фільтрат розділяли між ЕА та водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0→3 % MeOH у ДХМ) з одержанням (R)-1-((3-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)піразин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу (60 мг, 19 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 524 [M+H]+.

Синтез 4-бром-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-етилізотіазолу



Розчин 1-(2-(1-((4-бром-3-етилізотіазол-5-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етан-1-олу (800 мг, 1,95 ммоль), 5-бром-2-нітропіридин-3-олу (1,70 г, 7,80 ммоль) та PPh3 (1,02 г, 3,90 ммоль) у толуені (80 мл) краплями додавали ДІАД (1,80 г, 5,85 ммоль) при 0 °C в атмосфері N2. Отриманий розчин перемішували при 80 °C протягом 16 годин, а потім фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, а залишок очищали за допомогою фазової флеш-хроматографії на силікагелі (0→80 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 4-бром-5-((5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-етилізотіазолу (400 мг) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 611 [M+H]+.

Сполуки



Приклад 1 (метод А):

Назва: (19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін

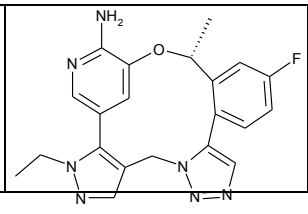
ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77-7,73 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,23 (тд, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,42 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 5,89 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,53-5,40 (м, 1H), 5,05 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,33 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,14-3,98 (м, 2H), 1,76 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).

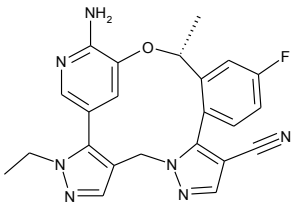
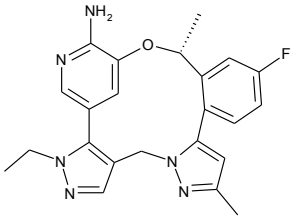
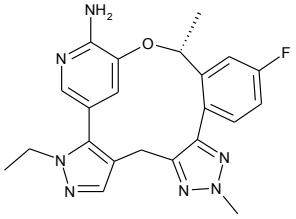
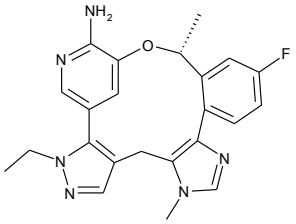
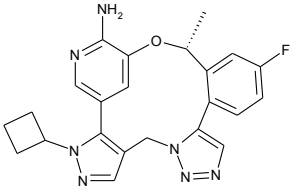
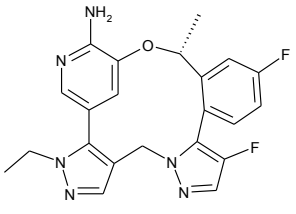
РХМС: Метод С; tR: 1,18 хв; m/z: 405 [M+H]

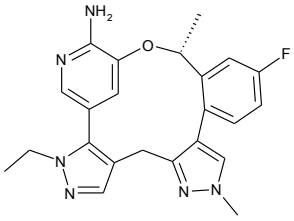
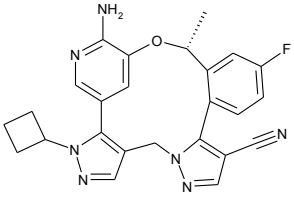
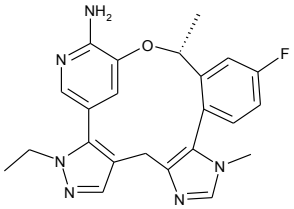
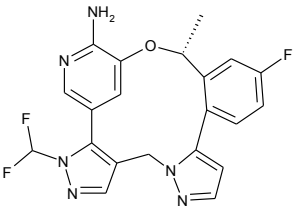
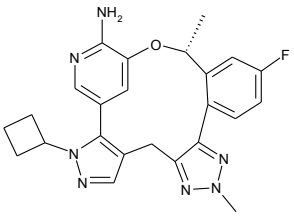
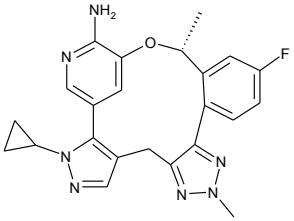
Суміш 5-бром-1-етил-4-((5-йод-1H-піразол-1-іл)метил)-1H-піразолу (500 мг, 1,31 ммоль), (R)-5-бром-3-(1-(5-фтор-2-(триметилстаніл)феніл)етокси)піридин-2-аміну (1,24 г, 2,62 ммоль), Pd2(dba)3 (240 мг, 0,262 ммоль), AsPh3 (409 мг, 1,31 ммоль) та CuI (24,9 мг, 0,131 ммоль) у ДМФ (50 мл) нагрівали при 100 °C протягом 12 год. Суміш охолоджували до к. т., обробляли водн. KF і тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і фільтрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→50 % EtOAc у ПЕ) з одержанням (R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)піридин-2-аміну у вигляді жовтої олії (238 мг, вихід: 32 %). РХ-МС IEP (m/z): 563 [M+H]+.

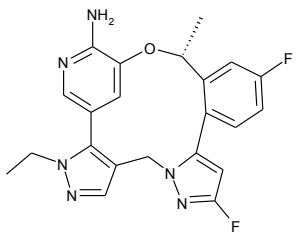
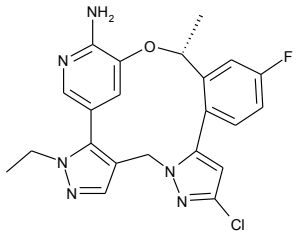
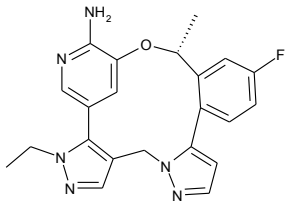
Суміш (R)-5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-1H-піразол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)піридин-2-аміну (238 мг, 0,420 ммоль), B2Pin2 (321 мг, 1,27 ммоль), Pd(OAc)2 (19 мг, 0,084 ммоль), cataCXium A (30 мг, 0,084 ммоль) та NaOH (2 M в H2O, 0,42 мл, 0,84 ммоль) в MeOH (20 мл) нагрівали при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат екстрагували ДХМ (50 мл×2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4 і фільтрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→100 % EtOAc у ПЕ) з подальшою препаративною ВЕРХ (колонка: Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм; MeCN в H2O+0,1 % МК) з одержанням цільового продукту (5,6 мг, 3,3 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 405 [M+H]+.

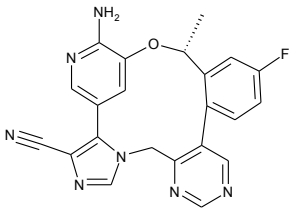
Наступні сполуки отримували аналогічним чином:

Приклад 2		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,10,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,96 (с, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,51 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,24 (с, 2H), 5,78 (с, 1H), 5,41-5,32 (м, 2H), 4,38 (д, J=14,9 Гц,

		1H), 4,06 (дд, J=13,8, 6,9 Гц, 2H), 1,77 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод C; tR: 0,86 хв; m/z: 406 [M+H]
Приклад 3		(19R)-22-аміно-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-11-карбонітрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (с, 1H), 7,89 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,51 (т, J=7,1 Гц, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 6,27 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 5,47-5,40 (м, 1H), 5,13 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,30 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,10-4,03 (м, 2H), 1,85 (д, J=6,0 Гц, 3H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,30 хв; m/z: 430 [M+H]
Приклад 4		(19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,76-7,69 (м, 2H), 7,49 (д, J=1,72 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,18 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 5,50 (д, J=4,88 Гц, 1H), 4,96 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,25 (д, J=14,52 Гц, 1H), 4,11-3,99 (м, 2H), 3,30 (д, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,24 Гц, 3H), 1,30 (т, J=7,12 Гц, 3H)
		РХМС, метод A; tR: 1,26 хв; m/z: 419 [M+H]
Приклад 5		(19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,78 (дд, J=10,3, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,7, 4,1 Гц, 2H), 6,12 (с, 2H), 6,07 (с, 1H), 5,26 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,99 (дд, J=7,1, 4,2 Гц, 2H), 3,77 (д, J=15,6 Гц, 1H), 2,98 (д, J=15,6 Гц, 1H), 1,70 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H)
		РХМС, метод F; tR: 0,86 хв; m/z: 420 [M+H]
Приклад 6		(19R)-3-етил-16-фтор-9,19-диметил-20-оксо-3,4,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,70 (с, 1H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,32 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,53-5,42 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 2H), 3,90 (д, J=16,1 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 1,73 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H),
		РХМС, метод D; tR: 1,67 хв; m/z: 419 [M+H]
Приклад 7		(19R)-3-циклобутил-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,10,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,96 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,82 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 1H), 6,25 (с, 2H), 5,77 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,35 (дд, J=20,1, 11,7 Гц, 2H), 4,78 (р, J=8,1 Гц, 1H), 4,37 (д, J=14,9 Гц, 1H), 2,69-2,55 (м, 1H), 2,42 (с, 1H), 2,14-2,02 (м, 1H), 1,78 (с, 3H), 1,76-1,65 (м, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,83 хв; m/z: 432 [M+H]
Приклад 8		(19R)-3-етил-11,16-дифтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82 (дд, J=10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,69 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,23 (с, 2H), 5,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,40 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,03 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,25 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,05 (тд, J=12,6, 6,9 Гц, 2H), 1,73 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,89 хв; m/z: 423 [M+H]

Приклад 9		(19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,74 (с, 1Н), 7,65 (дд, J=10,3, 2,5 Гц, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 7,43 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,13-7,06 (м, 2Н), 6,26 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 6,07 (с, 2Н), 5,37-5,28 (м, 1Н), 4,05-3,96 (м, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,63 (д, J=15,4 Гц, 1Н), 2,97-2,89 (м, 1Н), 1,73 (д, J=6,3 Гц, 3Н), 1,30-1,25 (м, 3Н).
		РХМС, метод E; tR: 0,80 хв; m/z: 419 [M+H]
Приклад 10		(19R)-22-аміно-3-циклобутил-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-11-карбонітрил
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (с, 1Н), 7,89 (д, J=10,3 Гц, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,56-7,48 (м, 1Н), 7,39 (с, 1Н), 7,36 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 6,27 (с, 2Н), 6,00 (с, 1Н), 5,48-5,40 (м, 1Н), 5,13 (д, J=15,1 Гц, 1Н), 4,85-4,75 (м, 1Н), 4,30 (д, J=14,6 Гц, 1Н), 2,64 (дд, J=19,7, 8,9 Гц, 2Н), 2,46-2,38 (м, 1Н), 2,14-2,05 (м, 1Н), 1,85 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 1,80-1,67 (м, 2Н).
		РХМС, метод F; tR: 1,06 хв; m/z: 456 [M+H]
Приклад 11		(19R)-3-етил-16-фтор-11,19-диметил-20-оксо-3,4,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,80 (дд, J=10,3, 2,8 Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,47 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,22 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1Н), 7,15 (дд, J=8,6, 5,9 Гц, 1Н), 6,54 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 6,10 (с, 2Н), 5,14-5,04 (м, 1Н), 4,09-3,98 (м, 2Н), 3,53 (д, J=15,2 Гц, 1Н), 3,37 (с, 3Н), 2,81 (д, J=15,1 Гц, 1Н), 1,78 (д, J=6,1 Гц, 3Н), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3Н).
		РХМС, метод G; tR: 2,19 хв; m/z: 419 [M+H]
Приклад 12		(19R)-3-(дифторметил)-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (с, 1Н), 7,76 (дд, J=10,3, 2,8 Гц, 1Н), 7,68 (т, J=57,6 Гц, 1Н), 7,63 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 7,39 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1Н), 7,29-7,22 (м, 1Н), 6,46 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 6,38 (с, 2Н), 5,89 (с, 1Н), 5,48 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 5,13 (д, J=14,7 Гц, 1Н), 4,34 (д, J=14,5 Гц, 1Н), 1,76 (д, J=6,3 Гц, 3Н).
		РХМС, метод F; tR: 1,10 хв; m/z: 427 [M+H]
Приклад 13		(19R)-3-циклобутил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (дд, J=10,3, 2,2 Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,31 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,23-7,15 (м, 2Н), 6,13 (с, 2Н), 6,07 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 5,33-5,18 (м, 1Н), 4,76-4,61 (м, 1Н), 4,16 (с, 3Н), 3,78 (д, J=15,6 Гц, 1Н), 2,97 (д, J=15,5 Гц, 1Н), 2,66-2,59 (м, 1Н), 2,48-2,36 (м, 2Н), 2,10-2,00 (м, 1Н), 1,78-1,73 (м, 1Н), 1,71 (д, J=6,3 Гц, 3Н), 1,69-1,64 (м, 1Н).
		РХМС, метод F; tR: 0,82 хв; m/z: 446 [M+H]
Приклад 14		(19R)-3-циклопропіл-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (дд, J=10,3, 2,1 Гц, 1Н), 7,67 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 7,21 (м, 2Н), 6,20 (шир. с, 2Н), 6,10 (с, 1Н), 5,24 (д, J=6,2 Гц, 1Н), 4,15 (с, 3Н), 3,78 (д, J=15,7 Гц, 1Н), 3,57 (дт, J=11,0, 3,6 Гц, 1Н), 3,00 (д, J=15,6

		Гц, 1H), 1,71 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,00-0,90 (м, 2H), 0,83-0,72 (м, 2H).
		РХМС, метод F; tR: 0,91 хв; m/z: 432 [M+H]
Приклад 15		(19R)-3-етил-10,16-дифтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,25 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,23 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 6,09 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,59-5,43 (м, 1H), 4,93 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,25 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,15-4,01 (м, 2H), 1,75 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,07 хв; m/z: 423 [M+H]
Приклад 16		(19R)-10-хлор-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (с, 1H), 7,60 (дд, J=9,9, 2,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,6, 5,6 Гц, 1H), 7,20-7,10 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,22 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,64 (к, J=6,4 Гц, 1H), 5,01 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,56-4,48 (м, 1H), 4,29-4,05 (м, 2H), 1,82 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,37 (дд, J=9,1, 5,3 Гц, 3H).
		РХМС, метод G; tR: 0,94 хв; m/z: 439 [M+H]
Приклад 17		3-етил-16-фтор-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (с, 1H), 7,72-7,55 (м, 3H), 7,41 (ддд, J=11,2, 8,5, 4,3 Гц, 2H), 6,40 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,31 (д, J=3,2 Гц, 2H), 5,14 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,44 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,10 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод H; tR: 1,05 хв; m/z: 391 [M+H]



Приклад 18 (метод B):

Назва: (20R)-23-аміно-17-фтор-20-метил-21-оксо-4,6,9,11,24-пентаазапентацикло[20.3.1. 02, 6.08,13.014,19]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонітрил

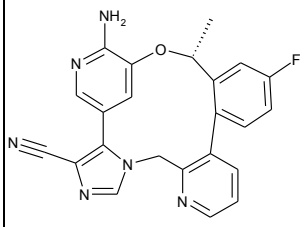
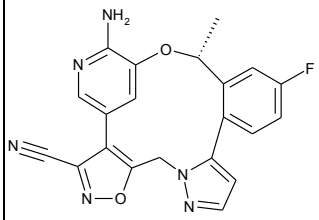
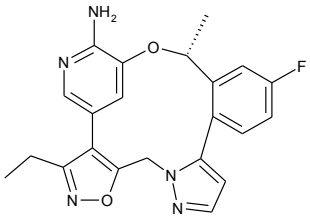
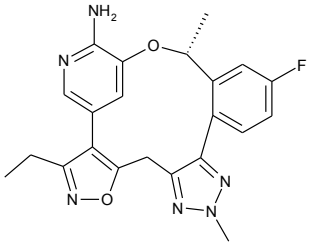
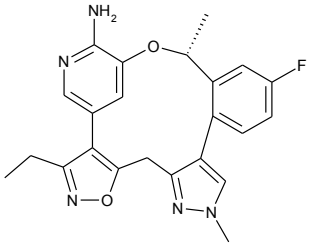
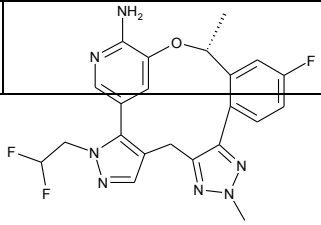
ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 9,32 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,91 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=9,4, 2,6 Гц, 1H), 7,12 (тд, J=8,1, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 5,95 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,12-5,02 (м, 4H), 4,72 (д, J=16,0 Гц, 1H), 1,87 (д, J=6,3 Гц, 3H).

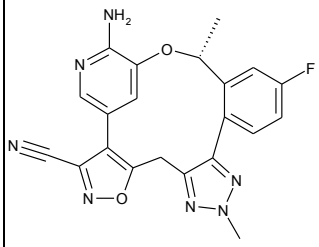
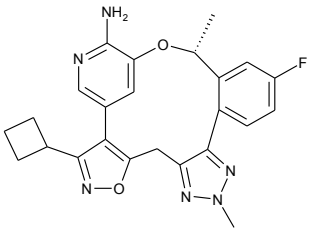
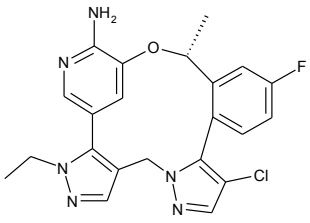
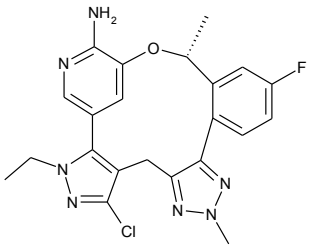
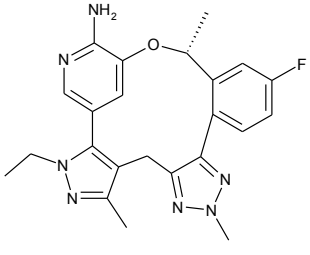
РХМС: Метод D; tR: 1,42 хв; m/z: 414 [M+H]

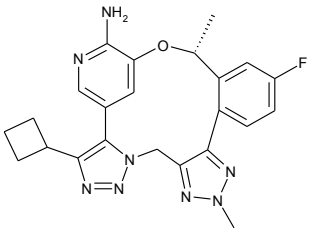
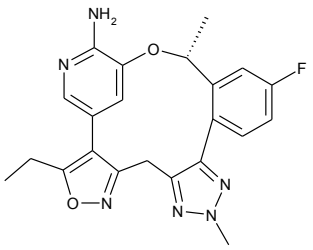
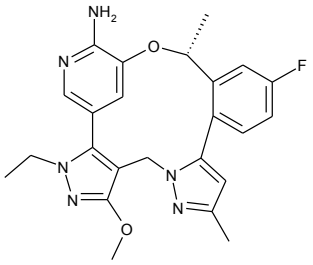
У розчин 1-[(5-бромпіримідин-4-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбонітрилу (400 мг, 1,52 ммоль) та 5-бром-3-[(1R)-1-[5-фтор-2-(триметилстаніл)феніл]етокси]піридин-2-аміну (1,44 г, 3,03 ммоль) в ДМФ (5 мл) додавали AsPh3 (464 мг, 1,52 ммоль), CuI (2,8 мг, 0,015 ммоль) та Pd2(dba)3 (138 мг, 0,151 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері N2 при 100 °C протягом ночі. Після концентрації у вакуумі для видалення ДМФ залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→100 % EtOAc у ПЕ) з отриманням 1-[(5-{2-[(1R)-1-[(2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)окси]етил]-4-фторфеніл}піримідин-4-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбонітрилу (320 мг, 43 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 494 [M+H]+

В розчин 1-[(5-{2-[(1R)-1-[(2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)окси]етил]-4-фторфеніл}піримідин-4-іл)метил]-1H-імідазол-4-карбонітрилу (270 мг, 0,540 ммоль) у 2-метил-2-бутанолі (10 мл) додавали KOAc (169 мг, 1,64 ммоль), cataCXium A (78 мг, 0,22 ммоль) та Pd(OAc)2 (110 мг, 0,11 ммоль). Отриману суміш тричі дегазували N2, а потім перемішували при 120 °C у герметично закритій пробірці протягом ночі. Після концентрації у вакуумі залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм, MeCN в H2O+0,1 % МК) з одержанням цільового продукту (40 мг, 18 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 414 [M+H]+.

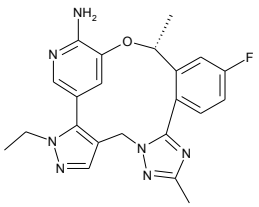
Наступні сполуки отримували аналогічним чином:

Приклад 19		(20R)-23-аміно-17-фтор-20-метил-21-оксо-4,6,9,24-тетраазапентацикло[20.3.1. 02, 6.08,13.014,19]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонітрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (дд, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,80 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,23 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,42 (с, 2H), 6,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,44 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,14-5,06 (м, 1H), 4,46 (д, J=15,8 Гц, 1H), 1,80 (д, J=6,3 Гц, 3H).
		РХМС, метод C; tR: 1,19 хв; m/z: 413 [M+H]
Приклад 20		(19R)-22-аміно-16-фтор-19-метил-5,20-діокса-4,8,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13(18),14,16,21(25),22-декаен-3-карбонітрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,73 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,33 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,61 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,33 (с, 2H), 5,75 (с, 1H), 5,65 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,45-5,36 (м, 1H), 4,88 (д, J=15,7 Гц, 1H), 1,78 (д, J=6,3 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,19 хв; m/z: 403 [M+H]
Приклад 21		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-5,20-діокса-4,8,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,73 (дд, J=10,2, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=8,5, 2,8 Гц, 1H), 6,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,04 (д, J=3,8 Гц, 2H), 5,75 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,45-5,41 (м, 1H), 5,39 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,68 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,68 (к, J=7,7 Гц, 1H), 1,76 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,13 (т, J=7,5 Гц, 3H).
		РХМС, метод B; tR: 2,01 хв; m/z: 406 [M+H]
Приклад 22		(19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-5,20-діокса-4,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (дд, J=10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 6,00 (д, J=6,9 Гц, 3H), 5,29-5,18 (м, 1H), 4,25-4,14 (м, 4H), 3,43 (с, 1H), 2,78-2,54 (м, 2H), 1,71 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,10 (т, J=7,5 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,98 хв; m/z: 421 [M+H]
Приклад 23		(19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-5,20-діокса-4,9,10,23-тетраазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 5,31-5,22 (м, 1H), 4,04 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,37 (с, 1H), 2,79-2,57 (м, 2H), 1,73 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,12 (т, J=7,5 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,90 хв; m/z: 420 [M+H]
Приклад 24		(19R)-3-(2,2-дифторетил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-

		1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (дд, J=10,4, 2,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 6,35 (тт, J=4, 56 Гц, 1H), 6,20 (д, J=9,9 Гц, 2H), 6,05 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,26 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,42 (ддд, J=31,3, 14,8, 3,9 Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,81 (д, J=15,6 Гц, 1H), 2,99 (д, J=15,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J=6,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,95 хв; m/z: 456 [M+H]
Приклад 25		(19R)-22-аміно-16-фтор-10,19-диметил-5,20-діокса-4,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонітрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,73 (д, J=12,9 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,37-7,17 (м, 2H), 6,27 (с, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,20 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,49 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,61 (д, J=16,1 Гц, 1H), 1,73 (д, J=6,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод I; tR: 1,33 хв; m/z: 418 [M+H]
Приклад 26		(19R)-3-циклобутил-16-фтор-10,19-диметил-5,20-діокса-4,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,75 (дд, J=10,2, 2,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 5,98 (д, J=5,7 Гц, 3H), 5,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,18 (д, J=12,8 Гц, 15 10000 4H), 3,56-3,49 (м, 1H), 3,42 (с, 1H), 2,36-2,24 (м, 2H), 2,08 (дд, J=10,1, 6,9 Гц, 2H), 1,96 (д, J=8,6 Гц, 1H), 1,84 (с, 1H), 1,70 (д, J=6,3 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,97 хв; m/z: 447 [M+H]
Приклад 27		(19R)-11-хлор-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ 7,83 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,64 (дд, J=10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,30 (дд, J=8,6, 5,6 Гц, 1H), 7,20 (тд, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,49-5,34 (м, 1H), 5,05 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,48 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,24-4,09 (м, 2H), 1,91 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,07 хв; m/z: 439 [M+H]
Приклад 28		(19R)-5-хлор-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (дд, J=10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 2H), 6,24 (с, 2H), 6,08 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=6,3, 1,8 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 4,05-3,93 (м, 2H), 3,74 (д, J=15,8 Гц, 1H), 2,96 (д, J=15,7 Гц, 1H), 1,71 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,95 хв; m/z: 454 [M+H]
Приклад 29		(19R)-3-етил-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ 7,58 (дд, J=10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,10 (тд, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,24 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,35 (дд, J=6,3, 2,0 Гц, 1H), 4,20 (с, 3H), 4,12-3,94 (м, 2H), 3,74 (д, J=15,8 Гц, 1H), 3,11 (д, J=15,8 Гц, 1H), 2,44 (с,

		3H), 1,80 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,90 хв; m/z: 434 [M+H]
Приклад 30		(19R)-3-циклобутил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-4,5,6,9,10,11,23-гептаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,81 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 3H), 6,23 (с, 2H), 6,16 (с, 1H), 5,79 (д, J=16,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,49 (д, J=16,7 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,35-2,21 (м, 3H), 2,03 (с, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,82 (с, 1H), 1,72 (д, J=4,9 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,81 хв; m/z: 447 [M+H]
Приклад 31		(19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-4,20-діокса-5,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 7,58 (дд, J=10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,13 (тд, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,13 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,36 (дд, J=6,3, 1,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,14 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,40 (д, J=15,2 Гц, 1H), 2,78 (ддд, J=15,2, 7,6, 3,8 Гц, 2H), 1,81 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,24 (т, J=7,6 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,16 хв; m/z: 421 [M+H]
Приклад 32		(19R)-3-етил-16-фтор-5-метокси-10,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,71 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,21 (тд, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,20 (шир., 2H), 6,17 (с, 1H), 5,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,55-5,42 (м, 1H), 4,84 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,00-3,83 (м, 5H), 2,21 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,91 хв; m/z: 449 [M+H]

Приклад 33 (метод C):



Назва: (19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін

ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,83 (дд, J=10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,26 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,82 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,53-5,42 (м, 1H), 5,08 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,33 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,11-3,97 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).

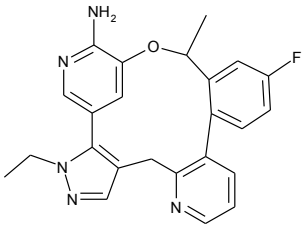
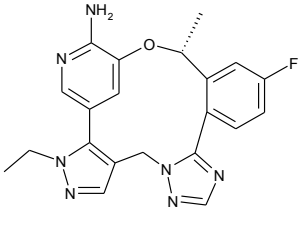
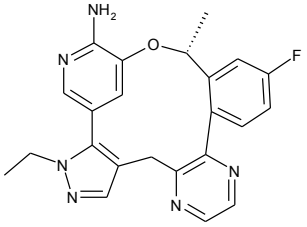
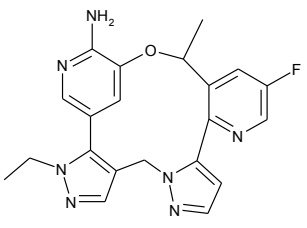
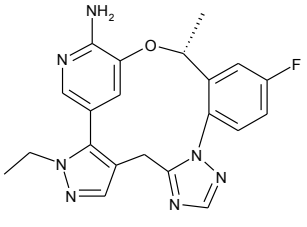
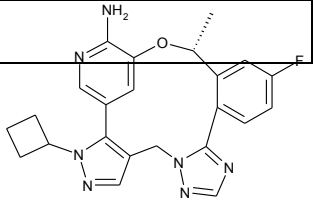
РХМС: Метод C; tR: 0,45 хв; m/z: 420 [M+H]

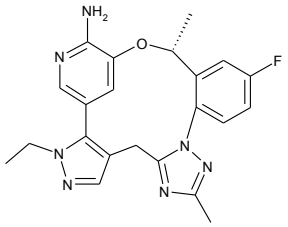
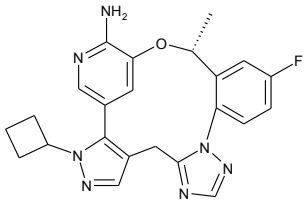
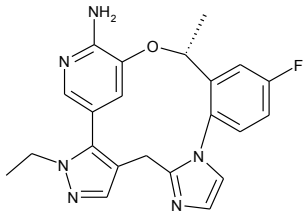
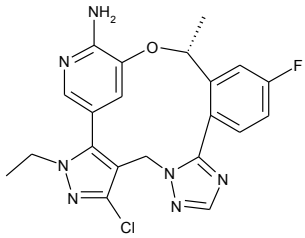
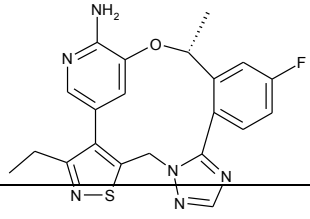
Суміш 5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридину (180 мг, 0,30 ммоль), порошку заліза (165 мг, 2,95 ммоль) та NH4Cl (157 мг, 2,95 ммоль) в EtOH (10 мл) та H2O (2 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год. Після охолодження до к. т. суміш фільтрували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили ДХМ (40 мл), промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (50 % EtOAc у ПЕ) з одержанням 5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)піридин-2-аміну у вигляді білої твердої речовини (125 мг, 72 % вихід). РХ/МС (IEP): m/z 578 [M+H]+.

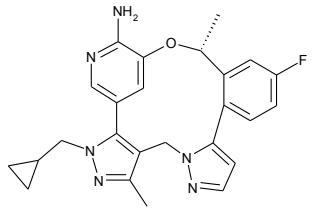
В розчин 5-бром-3-(1-(2-(1-((5-бром-1-етил-1H-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-5-фторфеніл)етокси)піридин-2-аміну (120 мг, 0,21 ммоль), біс(пінаколато)дибору (158 мг, 0,62 ммоль), Pd(OAc)2 (9,3 мг, 0,04 ммоль) та cataCXium A (15 мг, 0,04 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали розчин NaOH (17 мг, 0,42 ммоль) у H2O (1 мл). Суміш двічі наповнювали N2, а потім

перемішували при 70 °С протягом 12 год. Після охолодження до к. т. суміш фільтрували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили ДХМ (50 мл), промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (5 % MeOH у ДХМ) з отриманням жовтої олії, яку додатково очищали за допомогою хіральної HPX (ChiralCel OJ-H 4,6×250 мм, 5 мкм, 5→40 % MeOH+0,05 % ДЭА в CO2) з отриманням еутомеру (tR 5,8 хв, 5,6 мг, вихід: 6,3 %) та дистомеру (tR 6,3 хв, 5,4 мг, вихід: 6,1 %) у вигляді білих твердих речовин. РХ-МС IEP (m/z): 420 [M+H]+.

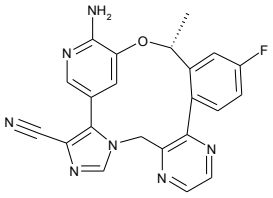
Наступні сполуки отримували аналогічним чином:

Приклад 34		3-етил-17-фтор-20-метил-21-оксо-3,4,9,24-тетраазапентацикло[20.3.1. 02, 6.08,13.014,19]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,62 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1Н), 7,70 (дд, J=10,4, 2,6 Гц, 1Н), 7,61 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 2Н), 7,47 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 7,33 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1Н), 7,23-7,15 (м, 2Н), 6,12 (с, 2Н), 6,01 (с, 1Н), 5,14 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 4,10-3,98 (м, 2Н), 3,81 (д, J=15,3 Гц, 1Н), 3,31-3,30 (м, 1Н), 1,78 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3Н).
		РХМС, метод С; tR: 1,10 хв; m/z: 416 [M+H]
Приклад 35		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР(400 МГц, ДМСО) δ 8,12 (с, 1Н), 7,85 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,55-7,44 (м, 2Н), 7,33-7,22 (м, 1Н), 6,24 (с, 2Н), 5,70 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 5,42 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 5,17 (д, J=14,8 Гц, 1Н), 4,42 (д, J=14,8 Гц, 1Н), 4,10-3,98 (м, 2Н), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3Н)
		РХМС, метод А; tR: 0,91 хв; m/z: 406 [M+H]
Приклад 36		(20R)-3-етил-17-фтор-20-метил-21-окса-3,4,9,12,24-пентаазапентацикло[20.3.1. 02, 6.08,13.014,19]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,59 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,75 (дд, J=10,4, 2,7 Гц, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 7,47 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,33 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1Н), 7,19 (тд, J=8,5, 2,7 Гц, 1Н), 6,15 (с, 2Н), 5,94 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 5,22 (м, 1Н), 4,06-3,99 (м, 2Н), 3,95 (д, J=15,3 Гц, 1Н), 3,30 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3Н).
		РХМС, метод С; tR: 1,04 хв; m/z: 417 [M+H]
Приклад 37		3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,14,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,64 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,31 (дд, J=9,7, 2,9 Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,61 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 6,51 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 6,18 (с, 2Н), 5,90 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 5,53 (к, J=6,0, 4,9 Гц, 1Н), 5,04 (д, J=14,9 Гц, 1Н), 4,40 (д, J=14,8 Гц, 1Н), 4,09-3,98 (м, 2Н), 1,82 (д, J=6,3 Гц, 3Н), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3Н).
		РХМС, метод D; tR: 2,75 хв; m/z: 406 [M+H]
Приклад 38		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,9,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (с, 1Н), 7,97 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,59-7,55 (м, 2Н), 7,39 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 6,29 (с, 2Н), 5,97 (с, 1Н), 5,27 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 4,11 (дд, J=13,7, 6,7 Гц, 2Н), 4,05 (д, J=16,1 Гц, 1Н), 3,17 (д, J=15,9 Гц, 1Н), 1,77 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3Н).
		РХМС, метод С; tR: 0,81 хв; m/z: 406 [M+H]
Приклад 39		(19R)-3-циклобутил-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02,

		6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,12 (с, 1H), 7,84 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,52 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 6,24 (с, 2H), 5,69 (с, 1H), 5,43 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,17 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,75 (дд, J=16,2, 8,4 Гц, 1H), 4,41 (д, J=14,8 Гц, 1H), 2,61 (дд, J=19,4, 9,8 Гц, 1H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,78-1,75 (м, 1H), 1,74 (д, J=6,1 Гц, 3H), 1,73-1,67 (м, 2H).
		РХМС, метод C; tR: 0,56 хв; m/z: 432 [M+H]
Приклад 40		(19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,88 (дд, J=9,8, 3,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,30 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 6,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,27 (к, J=5,5 Гц, 1H), 4,10-4,01 (м, 2H), 3,92 (д, J=16,0 Гц, 1H), 3,03 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,1 Гц, 3H), 1,28 (д, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод D; tR: 3,05 хв; m/z: 420 [M+H]
Приклад 41		(19R)-3-циклобутил-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,9,11,12,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (с, 1H), 7,90 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (дд, J=8,8, 5,3 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,32 (дд, J=13,7, 5,9 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,89 (с, 1H), 5,25-5,17 (м, 1H), 4,85-4,70 (м, 1H), 3,98 (д, J=15,9 Гц, 1H), 3,10 (д, J=15,9 Гц, 1H), 2,63 (дд, J=19,6, 9,5 Гц, 2H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,78-1,72 (м, 2H), 1,71 (д, J=6,1 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,49 хв; m/z: 432 [M+H]
Приклад 42		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,9,12,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,8, 5,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=8,4, 2,9 Гц, 1H), 7,04 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,20 (кд, J=6,8, 1,4 Гц, 1H), 4,13-4,00 (м, 2H), 3,78 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,96 (д, J=15,9 Гц, 1H), 1,77 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,45 хв; m/z: 405 [M+H]
Приклад 43		(19R)-5-хлор-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,16 (с, 1H), 7,85 (дд, J=10,2, 2,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 6,35 (с, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,42 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,13 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,40 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=7,2, 3,1 Гц, 2H), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод H; tR: 1,04 хв; m/z: 440 [M+H]
Приклад 44		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-5-тіа-4,8,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,18 (с, 1H), 7,87-7,84(м, 1H), 7,56-7,45 (м, 2H), 7,32-7,29(м, 1H), 6,88 (д, J=15,0 Гц, 2H), 5,93-5,87 (м, 1H), 5,61 (д, J=14,9 Гц, 1H), 5,49 (д, J=6,0

		Гц, 1H), 4,73 (д, J=14,9 Гц, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 1,74 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,13 (т, J=7,5 Гц, 3H).
		РХМС, метод J; tR: 0,90 хв; m/z: 423 [M+H]
Приклад 45		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1.0²,⁶ .0⁸ ,¹².0¹³,¹⁸]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,75 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,23 (тд, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 5,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,45 (к, J=6,6 Гц, 1H), 4,99 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,26 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=14,4, 6,0 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=14,4, 7,5 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,11-1,05 (м, 1H), 0,44-0,33 (м, 2H), 0,23 (тд, J=9,2, 4,9 Гц, 1H), 0,06 (тд, J=9,3, 4,9 Гц, 1H).
		РХМС, метод K; tR: 1,17 хв; m/z: 445 [M+H]

Приклад 46 (метод D):



Назва: (20R)-23-аміно-17-фтор-20-метил-21-оксо-4,6,9,12,24-пентаазапентацикло[20.3.1. 02, 6.08,13.014,19]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонітрил

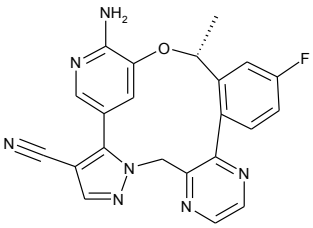
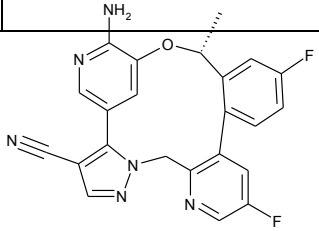
ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,82-8,76 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,77 (дд, J=10,3, 2,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,24 (тд, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,42 (с, 2H), 6,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,56 (д, J=16,0 Гц, 1H), 5,21 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,48 (д, J=15,9 Гц, 1H), 1,74 (д, J=6,1 Гц, 3H).

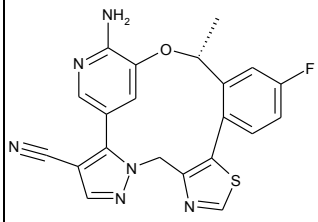
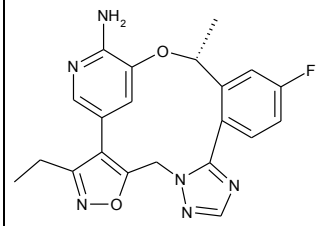
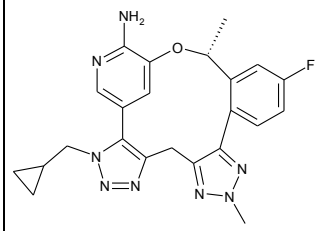
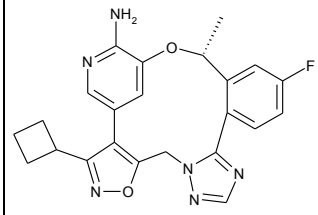
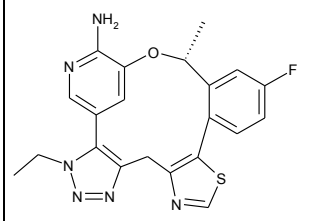
РХМС: Метод D; tR: 1,52 хв; m/z: 414 [M+H]

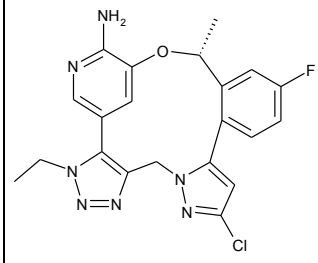
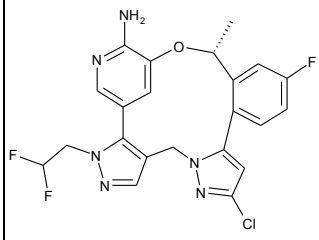
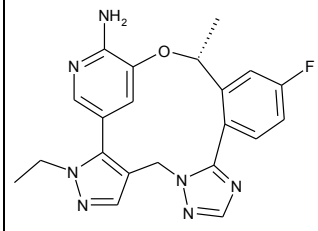
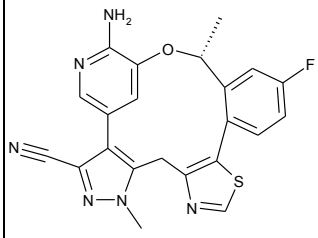
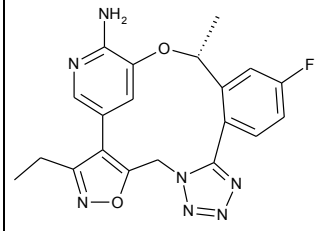
Суміш (R)-1-((3-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)піразин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу (55 мг, 0,11 ммоль), порошку заліза (30 мг, 0,53 ммоль) та NH4Cl (45 мг, 0,84 ммоль) в EtOH (5 мл) та H2O (1 мл) перемішували при 75 °C протягом 1 год. Після охолодження до к. т. суміш фільтрували через целіт, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили EA, промивали водою та сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 0→3 % MeOH у ДХМ) з одержанням (R)-1-((3-(2-(1-((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)піразин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу у вигляді білої твердої речовини (35 мг, 58 % вихід). РХ-МС IEP (m/z): 494 [M+H]+.

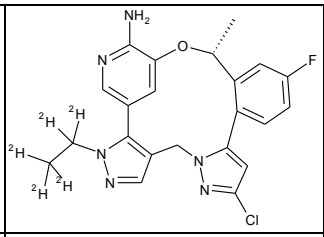
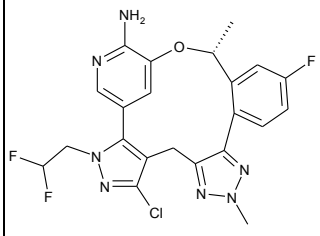
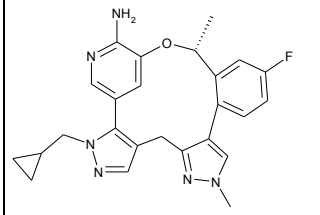
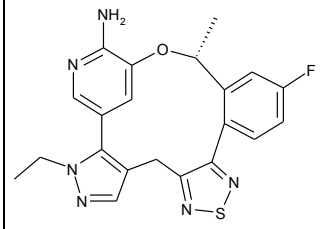
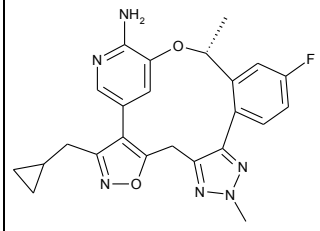
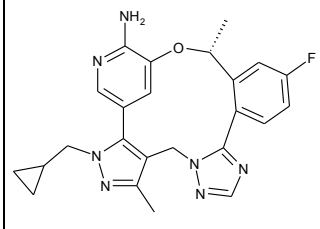
Суміш (R)-1-((3-(2-(1-((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)піразин-2-іл)метил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу (35 мг, 0,070 ммоль), Pd(OAc)2 (3,0 мг, 0,014 ммоль), cataCXium A (10 мг, 0,030 ммоль) та KOAc (35 мг, 0,35 ммоль) у 2-метил-2-бутанолі (3 мл) двічі наповнювали N2 і перемішували при 120 °C у герметично закритій пробірці протягом 12 год. Після охолодження до к. т. суміш розводили дихлорметаном, а потім промивали водою та сольовим розчином. Об'єднані органічні шари сушили над Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100 % EtOAc), а потім за допомогою препаративної ВЕРХ (Gemini C18 250×21,2 мм 5 мкм, CH3CN в H2O+0,1 % МК) з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (12 мг, 40 % вихід). РХ/МС (IEP): (m/z): 414 [M+H]+.

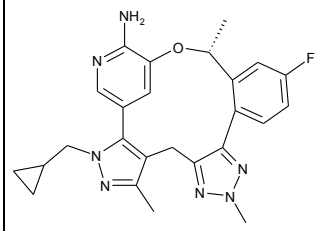
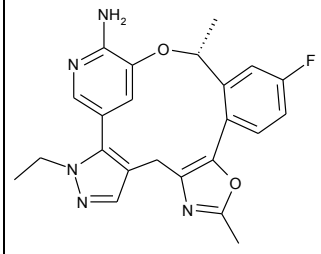
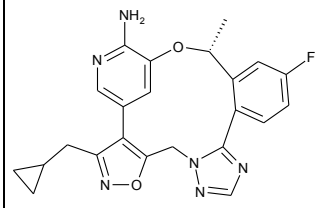
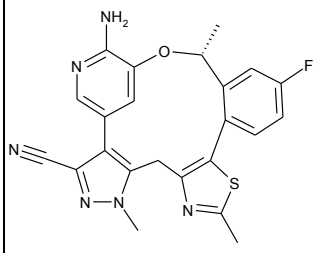
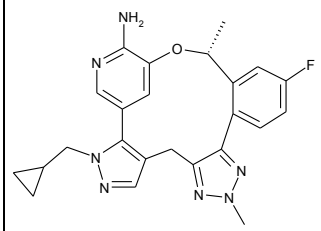
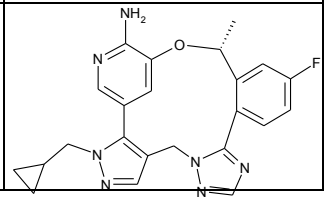
Наступні сполуки отримували аналогічним чином:

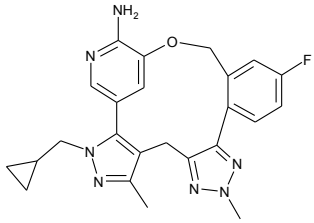
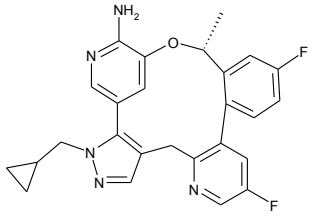
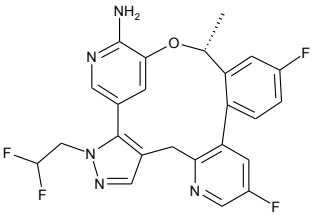
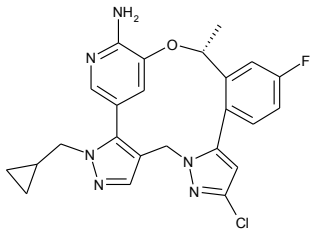
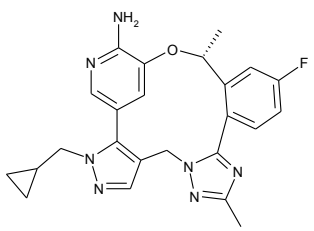
Приклад 47		(20R)-23-аміно-17-фтор-20-метил-21-окса-5,6,9,12,24-пентаазапентацикло[20.3.1. 02, 6.08,13.014,19]гексакоза-1(25),2,4,8,10,12,14(19),15,17,22(26),23-ундекаен-3-карбонітрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,78 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,76 (д, J=10,2 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (дд, J=8,2, 5,9 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 1H), 6,50 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,70 (д, J=16,0 Гц, 1H), 5,29-5,07 (м, 1H), 4,74 (д, J=16,0 Гц, 1H), 1,75 (д, J=6,0 Гц, 3H).
		РХМС, метод C; tR: 0,89 хв; m/z: 414 [M+H]
Приклад 48		(20R)-23-аміно-11,17-дифтор-20-метил-21-окса-4,6,9,24-

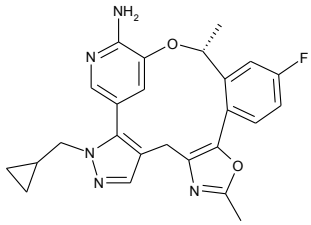
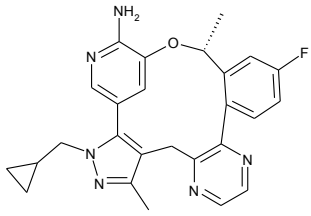
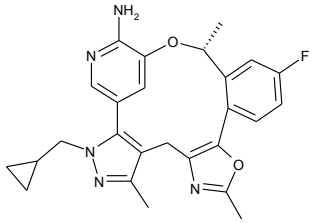
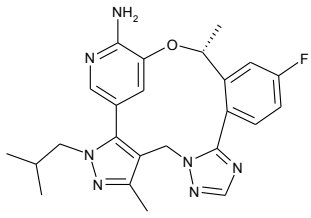
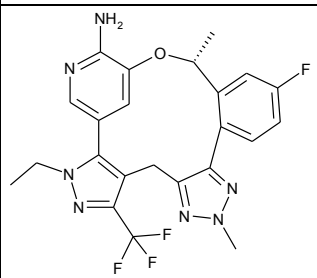
		тетраазапентацикло[20.3.1. 02, 6.08,13.014,19]гексакоза-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-3-карбонітрил
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,75 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,86 (дд, J=9,0, 2,8 Гц, 1Н), 7,72 (дд, J=10,3, 2,6 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,30 (дд, J=8,5, 5,9 Гц, 1Н), 7,24 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,43 (с, 2Н), 6,11 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 5,38 (д, J=15,8 Гц, 1Н), 5,24 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 4,41 (д, J=15,8 Гц, 1Н), 1,81 (д, J=6,2 Гц, 3Н).
		РХМС, метод F; tR: 1,03 хв; m/z: 431 [M+H]
Приклад 49		(19R)-22-аміно-16-фтор-19-метил-20-окса-11-тіа-5,6,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1.002, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2,4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонітрил
		1НЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,29 (с, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,77 (дд, J=10,2, 2,8 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,38 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1Н), 7,26 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,58 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,52 (с, 2Н), 5,54 (д, J=15,9 Гц, 1Н), 5,47-5,30 (м, 1Н), 4,58 (д, J=15,8 Гц, 1Н), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3Н).
		РХМС, метод C; tR: 1,28 хв; m/z: 419 [M+H]
Приклад 50		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-5,20-діокса-4,8,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,23 (с, 1Н), 7,82 (дд, J=10,2, 2,7 Гц, 1Н), 7,60 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,34 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,10 (с, 2Н), 5,55 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 5,50 (д, J=15,4 Гц, 1Н), 5,43-5,36 (м, 1Н), 4,82 (д, J=15,4 Гц, 1Н), 2,77 (дд, J=15,7, 7,6 Гц, 1Н), 2,68-2,63 (м, 1Н), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 1,13 (т, J=7,5 Гц, 3Н).
		РХМС, метод B; tR: 1,54 хв; m/z: 407 [M+H]
Приклад 51		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,4,5,9,10,11,23-гептаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,61 (дд, J=10,4, 2,5 Гц, 1Н), 7,38 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,16-6,98 (м, 2Н), 6,10 (с, 2Н), 5,89 (с, 1Н), 5,18-5,04 (м, 1Н), 4,07-3,87 (м, 6Н), 3,07 (д, J=15,5 Гц, 1Н), 1,55 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 0,99-0,89 (м, 1Н), 0,34-0,22 (м, 2Н), 0,19-0,08 (м, 1Н), 0,03 - -0,05 (м, 1Н).
		РХМС, метод F; tR: 0,92 хв; m/z: 447 [M+H]
Приклад 52		(19R)-3-циклобутил-16-фтор-19-метил-5,20-діокса-4,8,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,24 (с, 1Н), 7,82 (дд, J=10,2, 2,7 Гц, 1Н), 7,60 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1Н), 7,37-7,32 (м, 2Н), 6,09 (с, 2Н), 5,54 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 5,51 (д, J=15,5 Гц, 1Н), 5,42-5,35 (м, 1Н), 4,82 (д, J=15,5 Гц, 1Н), 3,61 (т, J=8,4 Гц, 1Н), 2,36-2,26 (м, 2Н), 2,14-2,07 (м, 2Н), 2,03-1,95 (м, 1Н), 1,85 (с, 1Н), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3Н).
		РХМС, метод H; tR: 0,89 хв; m/z: 433 [M+H]
Приклад 53		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-11-тіа-3,4,5,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,19 (с, 1Н), 7,74 (дд, J=10,2, 2,7 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,37 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1Н), 7,25 (тд, J=8,4, 2,8 Гц, 1Н), 6,38 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 6,27 (с, 2Н), 5,36 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 4,42-4,23 (м, 2Н), 4,15 (д, J=15,2 Гц, 1Н), 3,35 (д, J=16 Гц, 1Н), 1,72 (д, J=6,3 Гц, 3Н), 1,35 (т, J=7,3 Гц, 3Н).
		РХМС, метод H; tR: 0,69 хв; m/z: 423 [M+H]

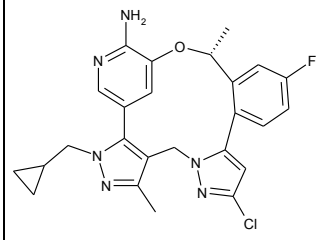
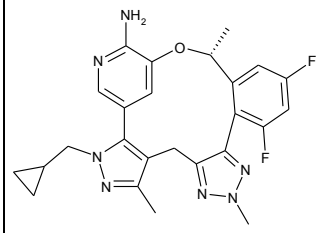
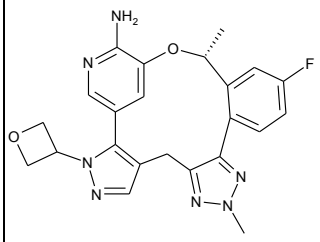
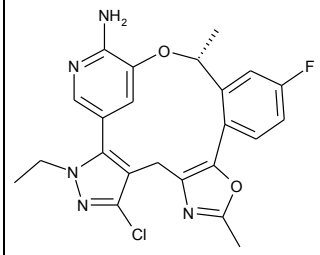
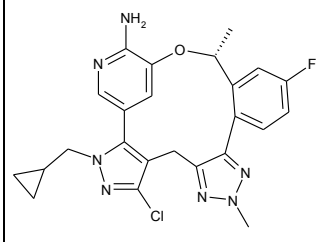
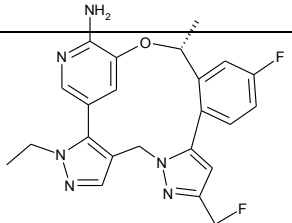
Приклад 54		(19R)-10-хлор-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,5,8,9,23-гексазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (д, J=12,6 Гц, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,52 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1Н), 7,29 (т, J=8,4 Гц, 1Н), 6,65 (с, 1Н), 6,35 (с, 2Н), 5,99 (с, 1Н), 5,49 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 5,31 (д, J=14,9 Гц, 1Н), 4,56 (д, J=14,9 Гц, 1Н), 4,36 (т, J=11,1 Гц, 2Н), 1,77 (с, 3Н), 1,40 (д, J=7,2 Гц, 3Н).
		РХМС, метод F; tR: 0,94 хв; m/z: 440 [M+H]
Приклад 55		(19R)-10-хлор-3-(2,2-дифторетил)-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,85 (с, 1Н), 7,78 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,42 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1Н), 7,26 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,59 (с, 1Н), 6,39 (тт, J ~ 4, 56 Гц, 1Н), 6,29 (шир. с, 2Н), 6,01 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 5,48 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 5,05 (д, J=14,7 Гц, 1Н), 4,51 (ддд, J=32,2, 14,7, 3,9 Гц, 2Н), 4,29 (д, J=14,6 Гц, 1Н), 1,76 (д, J=6,2 Гц, 3Н).
		РХМС, метод A; tR: 1,49 хв; m/z: 475 [M+H]
Приклад 56		(19R)-3-етил-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,13 (с, 1Н), 7,85 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1Н), 7,52 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,29 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,22 (с, 2Н), 5,71 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 5,40 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 5,12 (д, J=14,9 Гц, 1Н), 4,33 (д, J=14,9 Гц, 1Н), 4,05-3,88 (м, 2Н), 2,40 (с, 3Н), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3Н).
		РХМС, метод F; tR: 0,71 хв; m/z: 420 [M+H]
Приклад 57		(19R)-22-аміно-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-11-тіа-4,5,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонітрил
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,28 (с, 1Н), 7,73 (дд, J=10,2, 2,7 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,41-7,35 (м, 1Н), 7,33-7,25 (м, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 6,10 (с, 2Н), 5,32-5,24 (м, 1Н), 4,32 (д, J=15,9 Гц, 1Н), 4,23 (с, 3Н), 3,53-3,50 (м, 1Н), 1,71 (д, J=6,3 Гц, 3Н).
		РХМС, метод F; tR: 1,09 хв; m/z: 433 [M+H]
Приклад 58		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-5,20-діокса-4,8,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,98 (дд, J=10,2, 2,6 Гц, 1Н), 7,72 (дд, J=8,7, 5,6 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,49 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,21 (с, 2Н), 5,84 (д, J=15,8 Гц, 1Н), 5,59 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 5,35 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 5,03 (д, J=15,8 Гц, 1Н), 2,91-2,64 (м, 2Н), 1,82 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3Н).
		РХМС, метод F; tR: 0,83 хв; m/z: 408 [M+H]
Приклад 59		(19R)-10-хлор-3-[(1,1,2,2,2-²H5)етил]-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло [19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,42 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1Н), 7,25 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1Н), 6,58 (с, 1Н), 6,22 (с, 2Н), 6,02 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 5,47 (т, J=5,4 Гц, 1Н), 5,01 (д, J=14,7

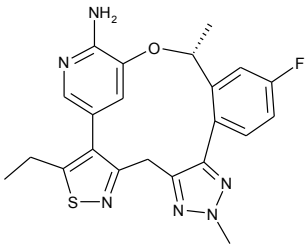
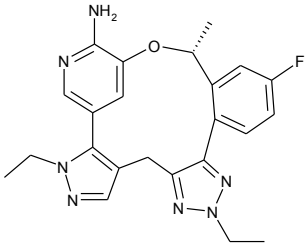
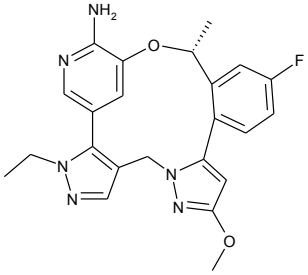
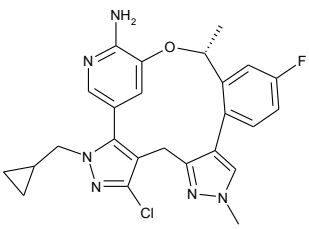
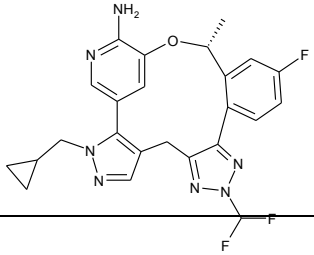
		Гц, 1H), 4,28 (д, J=14,6 Гц, 1H), 1,76 (д, J=6,3 Гц, 3H). РХМС, метод F; tR: 1,15 хв; m/z: 444 [M+H]
Приклад 60		(19R)-5-хлор-3-(2,2-дифторетил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,80 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,5, 5,9 Гц, 1H), 7,20 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,37 (тт, J=4, 56 Гц, 1H), 6,31 (шир. с, 2H), 6,06 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,26 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,53-4,35 (м, 2H), 4,18 (с, 3H), 3,76 (д, J=15,8 Гц, 1H), 2,97 (д, J=15,8 Гц, 1H), 1,72 (д, J=6,2 Гц, 3H). РХМС, метод F; tR: 1,29 хв; m/z: 490 [M+H]
Приклад 61		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,66 (с, 1H), 7,57 (дд, J=10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,38 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,08-6,95 (м, 2H), 6,17 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 5,30-5,17 (м, 1H), 3,94-3,66 (м, 5H), 3,55 (д, J=15,4 Гц, 1H), 2,86 (д, J=15,3 Гц, 1H), 1,64 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,04-0,93 (м, 1H), 0,40-0,23 (м, 2H), 0,21-0,10 (м, 1H), 0,05 - -0,08 (м, 1H). РХМС, метод I; tR: 0,74 хв; m/z: 445 [M+H]
Приклад 62		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-10-тіа-3,4,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 (дд, J=10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,25 (тд, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 5,77 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,18-5,08 (м, 1H), 4,01 (кд, J=7,0, 2,7 Гц, 2H), 3,95 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,35 (д, 1H), 1,72 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХМС, метод F; tR: 1,09 хв; m/z: 423 [M+H]
Приклад 63		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-10,19-диметил-5,20-діокса-4,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (дд, J=10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 6,01 (с, 3H), 5,30-5,14 (м, 1H), 4,23-4,15 (м, 4H), 3,43 (с, 1H), 2,55 (дд, J=6,6, 5,6 Гц, 2H), 1,70 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,98-0,80 (м, 1H), 0,42-0,32 (м, 2H), 0,15 - -0,03 (м, 2H). РХМС, метод H; tR: 1,14 хв; m/z: 447 [M+H]
Приклад 64		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (с, 1H), 7,85 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,29 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,72 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,40 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,12 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,33 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=14,4, 6,1 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=14,4, 7,5 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,14-1,03 (м, 1H), 0,46-0,33 (м,

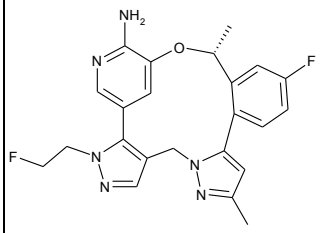
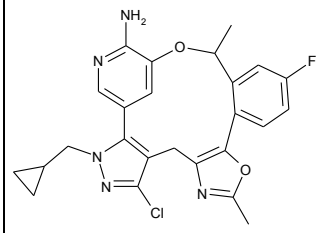
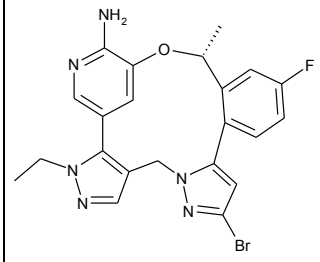
		2H), 0,23 (дд, J=9,1, 4,3 Гц, 1H), 0,06 (дд, J=9,2, 4,3 Гц, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 0,78 хв; m/z: 446 [M+H]
Приклад 65		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,31 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,18-7,11 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,34 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,13-4,41 (м, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,02 (дд, J=14,5, 5,9 Гц, 1H), 3,76 (д, J=15,7 Гц, 2H), 3,13 (д, J=15,9 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,87 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,08 (с, 1H), 0,63-0,41 (м, 2H), 0,32 (М, 1H), 0,16 (М, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 0,94 хв; m/z: 460 [M+H]
Приклад 66		(19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-11,20-діокса-3,4,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,83 (дд, J=10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,29-7,16 (м, 2H), 6,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,10 (шир., 2H), 5,39-5,25 (м, 1H), 4,11-3,91 (м, 2H), 3,55 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,89 (д, J=15,2 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,92 хв; m/z: 420 [M+H]
Приклад 67		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-19-метил-5,20-діокса-4,8,9,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (с, 1H), 7,82 (дд, J=10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,34 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,50 (д, J=15,5 Гц, 1H), 5,39 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,82 (д, J=15,4 Гц, 1H), 2,62 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,73 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,93-0,85 (м, 1H), 0,44-0,35 (м, 2H), 0,14-0,00 (м, 2H).
		РХМС, метод H; tR: 1,03 хв; m/z: 433 [M+H]
Приклад 68		(19R)-22-аміно-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-11-тіа-4,5,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-3-карбонітрил
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,70 (дд, J=10,2, 2,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,27 (тд, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,47 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,38-5,28 (м, 1H), 4,22 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,28 (д, J=13,3 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,70 (д, J=6,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,02 хв; m/z: 447 [M+H]
Приклад 69		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (дд, J=10,2, 1,9 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 5,44 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,94 (с, 1H), 3,84 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,02 (д, J=15,6 Гц, 1H), 1,75 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,09 (с, 1H), 0,41 (ддд, J=13,5, 8,4, 4,1 Гц, 2H), 0,27 (дд, J=9,1, 4,2 Гц, 1H), 0,11 (дд, J=9,0, 4,1 Гц, 1H).
		РХМС, метод H; tR: 1,01 хв; m/z: 446 [M+H]
Приклад 70		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,15 (с, 1H), 7,84-7,80 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,34 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H),

		5,54 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,21 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,49 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,04-4,00 (м, 1H), 3,91-3,86 (м, 1H), 1,77 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,18-1,05 (м, 1H), 0,46-0,35 (м, 2H), 0,27 (дд, J=9,1, 4,2 Гц, 1H), 0,10 (дд, J=9,0, 4,2 Гц, 1H).
		РХМС, метод H; tR: 0,86 хв; m/z: 432 [M+H]
Приклад 71		3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,10-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,73 (дд, J=10,1, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 6,15-6,07 (м, 3H), 5,12 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,95 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,85 (дд, J=14,3, 6,0 Гц, 1H), 3,73 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,69 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,94 (д, J=15,7 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,14-1,05 (м, 1H), 0,47-0,34 (м, 2H), 0,28-0,20 (м, 1H), 0,13-0,06 (м, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 0,90 хв; m/z: 446 [M+H]
Приклад 72		(20R)-3-(циклопропілметил)-11,17-дифтор-20-метил-21-окса-3,4,9,24-тетраазапентацикло[20.3.1. 02, 6.08,13.014,19]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,66 (ддд, J=17,0, 10,2, 2,6 Гц, 4H), 7,35-7,19 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,49 (к, J=5,1 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=14,5, 6,3 Гц, 1H), 3,93-3,77 (м, 2H), 3,26 (д, J=15,4 Гц, 1H), 1,84 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,15-1,03 (м, 1H), 0,48-0,33 (м, 2H), 0,33-0,20 (м, 1H), 0,11 (дк, J=9,4, 4,9 Гц, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 1,07 хв; m/z: 460 [M+H]
Приклад 73		(20R)-3-(2,2-дифторетил)-11,17-дифтор-20-метил-21-окса-3,4,9,24-тетраазапентацикло[20.3.1. 02, 6.08,13.014,19]гексакос-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амін
		1H ЯМР(400 МГц, ДМСО) δ 8,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,6, 5,9 Гц, 1H), 7,25 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,35 (тт, J=4, 56 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,44 (к, J=4,7 Гц, 1H), 4,54 (тт, J=14,9, 4,2 Гц, 2H), 3,86 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,27 (д, J=15,4 Гц, 1H), 1,83 (д, J=6,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,06 хв; m/z: 470 [M+H]
Приклад 74		(19R)-10-хлор-3-(циклопропілметил)-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,75 (дд, J=10,2, 2,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,52 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,24 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,20 (с, 2H), 6,02 (с, 1H), 5,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,01 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,86 (д, J=9,0 Гц, 1H), 1,75 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,10 (с, 1H), 0,41 (д, J=33,5 Гц, 2H), 0,27 (д, J=13,9 Гц, 1H), 0,15-0,03 (м, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 1,29 хв; m/z: 465 [M+H]
Приклад 75		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,83 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,26 (дт, J=8,4, 4,2 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,47 (д, J=4,4 Гц, 1H), 5,08 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,33 (д, J=14,7 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=14,4, 6,2 Гц, 1H), 3,84 (дд, J=14,4, 7,5 Гц, 1H), 2,31 (с,

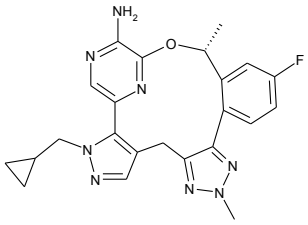
		3H), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,15-1,09 (м, 1H), 0,47-0,36 (м, 2H), 0,30-0,24 (м, 1H), 0,14-0,08 (м, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 0,85 хв; m/z: 446 [M+H]
Приклад 76		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-10,19-диметил-11,20-діокса-3,4,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (дд, J=10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,32 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,86 (ддд, J=21,7, 14,4, 6,9 Гц, 2H), 3,55 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,89 (д, J=15,2 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,08 (с, 1H), 0,40 (ддд, J=14,9, 8,3, 4,1 Гц, 2H), 0,25 (дт, J=8,7, 4,4 Гц, 1H), 0,08 (дт, J=9,0, 4,6 Гц, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 0,69 хв; m/z: 446 [M+H]
Приклад 77		(20R)-3-(циклопропілметил)-17-фтор-5,20-диметил-21-окса-3,4,9,12,24-пентаазапентацикло[20.3.1. 02, 6.08,13.014,19]гексакоза-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-ундекаен-23-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,21-7,13 (м, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,93 (с, 1H), 5,22-5,12 (м, 1H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,65-3,62 (м, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,72 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,10-1,01 (м, 1H), 0,45-0,28 (м, 2H), 0,26-0,15 (м, 1H), 0,08 - -0,01 (м, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 0,85 хв; m/z: 457 [M+H]
Приклад 78		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-11,20-діокса-3,4,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (дд, J=10,2, 2,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,29-7,13 (м, 2H), 6,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,30 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=14,3, 6,2 Гц, 1H), 3,71 (дд, J=14,4, 7,4 Гц, 1H), 3,47 (д, J=15,4 Гц, 1H), 2,80 (д, J=15,4 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,12-1,03 (м, 1H), 0,46-0,32 (м, 2H), 0,26-0,19 (м, 1H), 0,10-0,01 (м, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 1,16 хв; m/z: 460 [M+H]
Приклад 79		(19R)-16-фтор-5,19-диметил-3-(2-метилпропіл)-20-оксо-3,4,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (с, 1H), 7,85 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,40 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,12 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,33 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=7,3, 4,2 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,02 (дт, J=13,6, 6,7 Гц, 1H), 1,74 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,75 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,59 (д, J=6,6 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,00 хв; m/z: 448 [M+H]
Приклад 80		(19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-5-(трифторметил)-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,80 (дд, J=10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,18 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,26 (с, 2H), 6,09 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,28 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,12-4,05 (м, 2H), 3,90 (д, J=16,2 Гц, 1H), 3,01 (д, J=16,3 Гц, 1H), 1,71 (д, J=6,2 Гц,

		3H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,18 хв; m/z: 488 [M+H]
Приклад 81		(19R)-10-хлор-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,6, 5,6 Гц, 1H), 7,15 (тд, J=8,2, 2,7 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,63 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,42 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,81 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,9 Гц, 1H), 0,52-0,38 (м, 2H), 0,32-0,24 (м, 1H), 0,11-0,03 (м, 1H).
		РХМС, метод K; tR: 1,63 хв; m/z: 479 [M+H]
Приклад 82		(19R)-3-(циклопропілметил)-14,16-дифтор-5,10,19-триметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,25 (тд, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 6,06(д, J=4,0 Гц, 1H) 5,18 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,78 (дд, J=14,3, 6,2 Гц, 1H), 3,65 (дд, J=14,4, 7,4 Гц, 1H), 3,56 (д, J=15,7 Гц, 1H), 2,77 (д, J=14,7 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,61 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,08-0,95 (м, 1H), 0,40-0,25 (м, 2H), 0,16 (тд, J=9,1, 4,9 Гц, 1H), -0,01 (тд, J=9,1, 4,8 Гц, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 1,14 хв; m/z: 478 [M+H]
Приклад 83		(19R)-16-фтор-10,19-диметил-3-(оксетан-3-іл)-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81-7,73 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,16 (с, 2H), 6,06 (с, 1H), 5,50-5,38 (м, 1H), 5,25 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,90 (дт, J=12,7, 6,3 Гц, 3H), 4,63 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,81 (д, J=15,5 Гц, 1H), 2,98 (д, J=15,7 Гц, 1H), 1,70 (д, J=5,8 Гц, 3H).
		РХМС, метод K; tR: 0,60 хв; m/z: 448 [M+H]
Приклад 84		(19R)-5-хлор-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-11,20-діокса-3,4,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,5, 5,9 Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 1H), 6,55 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,37-5,23 (м, 1H), 4,05-3,90 (м, 2H), 3,53 (д, J=15,5 Гц, 1H), 2,85 (д, J=15,4 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,23 хв; m/z: 454 [M+H]
Приклад 85		(19R)-5-хлор-3-(циклопропілметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (дд, J=10,3, 2,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 5,9 Гц, 1H), 7,23-7,11 (м, 1H), 6,24 (с, 2H), 6,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,27 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,92 (дд, J=14,4, 6,2 Гц, 1H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,73 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,96 (д, J=15,7 Гц, 1H), 1,71 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,10 (с, 1H), 0,43 (ддд, J=14,3, 8,4, 5,0 Гц, 2H), 0,26 (дд, J=9,1, 4,3 Гц, 1H), 0,09 (дд, J=9,2, 4,3 Гц, 1H).
		РХМС, метод K; tR: 1,17 хв; m/z: 480 [M+H]
Приклад 86		(19R)-3-етил-16-фтор-19-метил-10-(трифторметил)-20-

		оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82-7,77 (м, 2H), 7,51 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,27 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,24 (с, 2H), 5,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,42 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,15 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,39 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,07 (ддд, J=14,1, 6,9, 2,2 Гц, 2H), 1,78 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,31 хв; m/z: 473 [M+H]
Приклад 87		(19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-4-тіа-5,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,83 (дд, J=10,5, 2,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,28-7,13 (м, 2H), 6,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 5,34-5,24 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,07 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,25(д, J=14,8 Гц, 1H), 2,79 (ддт, J=39,2, 15,7, 7,7 Гц, 2H), 1,71 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,17 (т, J=7,5 Гц, 3H).
		РХМС, метод K; tR: 1,07 хв; m/z: 437 [M+H]
Приклад 88		(19R)-3,10-діетил-16-фтор-19-метил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (дд, J=10,4, 2,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,26-7,15 (м, 2H), 6,12 (с, 2H), 6,03 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,22 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,45 (м, 2H), 3,99 (м, 2H), 3,79 (д, J=15,6 Гц, 1H), 3,00 (д, J=15,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,46 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод H; tR: 1,03 хв; m/z: 434 [M+H]
Приклад 89		(19R)-3-етил-16-фтор-10-метокси-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,74 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 1H), 6,19 (с, 2H), 6,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,65-5,48 (м, 1H), 4,88 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,22 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,14-3,95 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,81 хв; m/z: 435 [M+H]
Приклад 90		(19R)-5-хлор-3-(циклопропілметил)-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,4,9,10,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (с, 1H), 7,63 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,17 (д, J=7,4 Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,45 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=14,4, 6,3 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,66 (д, J=15,7 Гц, 1H), 2,94 (д, J=15,6 Гц, 1H), 1,77 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,17-1,07 (м, 1H), 0,52-0,37 (м, 2H), 0,33-0,25 (м, 1H), 0,15-0,09 (м, 1H).
		РХМС, метод K; tR: 1,18 хв; m/z: 479 [M+H]
Приклад 91		(19R)-3-(циклопропілметил)-10-(дифторметил)-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,91 (т, J=57,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=10,4, 2,7 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 7,01 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 5,94

		(с, 2H), 5,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,08-4,92 (м, 1H), 3,76-3,62 (м, 2H), 3,57 (дд, J=14,4, 7,4 Гц, 1H), 2,81 (д, J=15,7 Гц, 1H), 1,49 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,85 (кд, J=7,8, 4,0 Гц, 1H), 0,25-0,07 (м, 2H), 0,01 (тд, J=9,1, 4,8 Гц, 1H), -0,16 (тд, J=9,2, 4,9 Гц, 1H).
		РХМС, метод F; tR: 1,05 хв; m/z: 482 [M+H]
Приклад 92		(19R)-16-фтор-3-(2-фторетил)-10,19-диметил-20-окса-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (с, 1H), 7,74 (дд, J=10,3, 2,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,6, 5,8 Гц, 1H), 7,22 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,20 (д, J=8,5 Гц, 3H), 5,99 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,50 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,98 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,92-4,68 (м, 2H), 4,45-4,29 (м, 2H), 4,26 (д, J=14,5 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,75 (д, J=6,3 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 0,93 хв; m/z: 437 [M+H]
Приклад 93		5-хлор-3-(циклопропілметил)-16-фтор-10,19-диметил-11,20-діокса-3,4,9,23-тетраазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,64 (дд, J=10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,5, 5,6 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,43-5,35 (м, 1H), 3,92 (ддд, J=22,0, 14,5, 6,9 Гц, 2H), 3,68 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,07 (д, J=15,5 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,81 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,13-1,04 (м, 1H), 0,53-0,37 (м, 2H), 0,26 (тд, J=9,6, 4,9 Гц, 1H), 0,05 (тд, J=9,8, 4,8 Гц, 1H).
		РХМС, метод K; tR: 1,38 хв; m/z: 480 [M+H]
Приклад 94		(19R)-10-бром-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-3,4,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (дд, J=10,2, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1H), 7,25 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,22 (с, 2H), 6,01 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,47 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,04 (д, J=15 Гц, 1H), 4,30 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,08 (кт, J=14,0, 7,2 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H).
		РХМС, метод F; tR: 1,16 хв; m/z: 483 [M+H]

Приклад 95 (метод F):



Назва: (19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-окса-3,4,9,10,11,23,25-гептаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін

ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,72 (дд, J=10,2, 2,5 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,26-7,10 (м, 2H), 6,69 (с, 2H), 5,81-5,47 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,91 (дд, J=14,4, 6,0 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=14,4, 7,4 Гц, 1H), 3,53 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,99 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,61 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,09 (дд, J=12,3, 6,1 Гц, 1H), 0,50-0,35 (м, 2H), 0,30-0,22 (м, 1H), 0,15-0,06 (м, 1H).

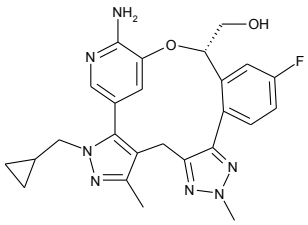
РХМС: Метод H; tR: 1,49 хв; m/z: 461 [M+H]

В розчин (R)-1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етан-1-олу (320 мг, 0,870 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали NaH (42 мг, 1,0 ммоль, 60 % в мінеральній олії) при 0 °C. Після перемішування при 0 °C протягом 30 хв додавали 5-бром-3-хлорпіразин-2-амін (180 мг, 0,870 ммоль) і продовжували перемішування при к. т. протягом 3 год. Реакційну суміш гасили насич. водн. NH4Cl (20 мл) та екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний шар сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували з отриманням неочищеного (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-

іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)піразин-2-аміну (200 мг, 43 %) у вигляді жовтої олії. РХ-МС (IEP) (m/z): 541 [M+H]+.

В розчин (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)піразин-2-аміну (150 мг, 0,280 ммоль) у 2-метил-2-бутанолі (5 мл) додавали ацетат калію (136 мг, 1,40 ммоль), cataCXium A (60 мг, 0,17 ммоль) та Pd(OAc)2 (13 мг, 0,06 ммоль) в атмосфері N2. Посудину герметично закривали, тричі дегазували N2, а потім перемішували при 120 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до к.т. і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (5 % MeOH у ДХМ), а потім препаративної ВЕРХ (YMC-Actus Triart C18 250*21 мм, MeCN в H2O+0,1 % МК) з одержанням цільового продукту (11 мг, 8,2 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) (m/z): 461 [M+H]+.

Приклад 96 (метод H):



Назва: [(19S)-22-аміно-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,10-диметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-19-іл]метанол

ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55 (дд, J=10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,15 (тд, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,27 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,28-5,21 (м, 1H), 4,25-4,19 (м, 4H), 4,01 (дд, J=12,3, 3,2 Гц, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,84 (дд, J=14,6, 7,4 Гц, 1H), 3,76 (д, J=15,9 Гц, 1H), 3,11 (д, J=15,9 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,11-1,01 (м, 1H), 0,51-0,41 (м, 1H), 0,41-0,32 (м, 1H), 0,28-0,21 (м, 1H), 0,01 - -0,02 (м, 1H).

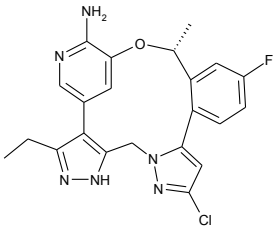
РХМС: Метод F; tR: 0,82 хв; m/z: 476 [M+H]

В розчин 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-1-[2-(5-{[1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл]етокси}-2-нітропіридину (620 мг, 0,90 ммоль) в EtOH (6,0 мл) та H2O (1,5 мл) додавали порошок заліза (247 мг, 4,40 ммоль) та NH4Cl (379 мг, 7,10 ммоль) за 75 °C. Реакційну суміш перемішували при 75 °C протягом 2 год. Суміш фільтрували через целіт, а фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-100 % ЕА в ПЕ) з отриманням 5-бром-3-{2-[(трет-бутил диметилсиліл)окси]-1-[2-(5-{[1-(циклопропілметил))-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл]етокси}піридин-2-аміну (300 мг, вихід: 51 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 670 [M+H]+

Суміш 5-бром-3-{2-[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]-1-[2-(5-{[1-(циклопропілметил)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл]етокси}піридин-2-аміну (100 мг, 0,150 ммоль), KOAc (73 мг, 0,74 ммоль), Pd (OAc)2 (7 мг, 0,03 ммоль) та cataCXium A (21 мг, 0,06 ммоль) у 2-метил-2-бутанолі (5,0 мл) герметично закривали в реакційній пробірці. Суміш двічі дегазували N2, а потім перемішували при 120 °C протягом ночі. Суміш розводили ЕА (5 мл), промивали водою (3 мл) і сольовим розчином, сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (6 % MeOH у ДХМ) з отриманням 19-{[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]метил}-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,10-диметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.02,6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-аміну (20 мг, вихід: 23 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 590 [M+H]+.

В розчин 19-{[(трет-бутилдиметилсиліл)окси]метил}-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,10-диметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1.02,6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-аміну (40 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) додавали ТБАФ (0,4 мл, 0,4 ммоль, 1 М у ТГФ). Суміш перемішували при к.т. протягом 2 год. Суміш розводили ЕА (5 мл), промивали водою (3 мл) і сольовим розчином (3 мл×3), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ, а потім хіральної HPX (ChiralPak IG, 250×21,2 мм 5 мкм, 40 % EtOH+0,1 % водн. NH3 в CO2) з отриманням еутомеру (tR: 3,15 хв) та дистомеру (tR: 6,41 хв). Еутомер додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (YMC-Actus Triart C18 250*21 мм, MeCN в H2O+0,1 % МК) з одержанням цільового продукту (2,2 мг, вихід: 6,2 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 476 [M+H]+.

Приклад 97 (метод J):



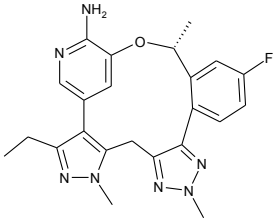
Назва: (19R)-10-хлор-3-етил-16-фтор-19-метил-20-оксо-4,5,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін

ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,78-12,54 (м, 1H), 9,46 (с, 1H), 7,50-7,34 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,16-7,05 (м, 1H), 6,69 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,49-5,28 (м, 5H), 3,76 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,52 (д, J=1,7 Гц, 1H), 1,37 (д, J=7,4 Гц, 3H), 1,09 (т, J=7,7 Гц, 3H).

РХМС: Метод K; tR: 0,77 хв; m/z: 439 [M+H]

В розчин (19R)-10-хлор-3-етил-16-фтор-5-[(4-метоксифеніл)метил]-19-метил-20-окса-4,5,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02,6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-аміну (210 мг, 0,376 ммоль) у ДХЕ (5 мл), додавали трифтороцтову кислоту (5,0 мл, 68 ммоль) та трифторметансульфонову кислоту (2,0 мл, 23 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 75 °C протягом 1,5 годин. Суміш нейтралізували за допомогою насич. водн. NaHCO3, а потім екстрагували ДХМ (3×10 мл). Об'єднані органічні фази промивали насич. NaHCO3 (10 мл) і сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (0→7 % MeOH у ДХМ), а потім препаративної ВЕРХ (YMC-Actus Triart C18 250*21 мм, MeCN в H2O+0,1 % МК) з одержанням цільового продукту (1,5 мг, 0,93 %) у вигляді білого залишку. РХ-МС (IEP) (m/z): 439 [M+H]+.

Приклад 98 (метод L):



Назва: (19R)-3-етил-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-4,5,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін

ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,77 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 5,97 (с, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,20-5,13 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,06 (д, J=16,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,15 (д, J=16,1 Гц, 1H), 2,48-2,46 (м, 2H), 1,69 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,07 (т, J=7,5 Гц, 3H).

РХМС: Метод F; tR: 0,87 хв; m/z: 434 [M+H]

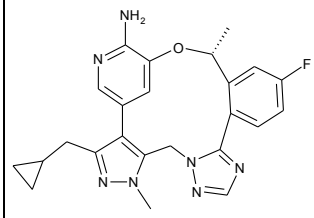
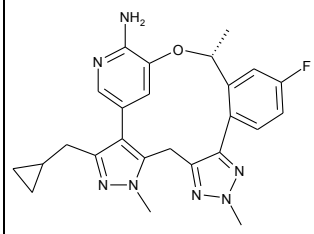
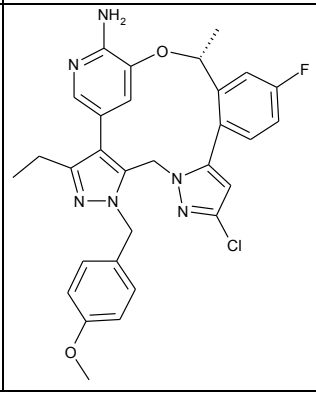
В розчин (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)-2-нітропіридину (90 мг, 0,17 ммоль) в EtOH (5 мл) та H2O (1 мл) додавали порошок заліза (92 мг, 1,7 ммоль) та NH4Cl (176 мг, 3,30 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 1 години, а потім суміш охолоджували до к. т. і фільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 50 % EtOAc у ПЕ) з отриманням (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)піридин-2-аміну (80 мг, 94 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 514 [M+H]+.

В суміш (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)піридин-2-аміну (90 мг, 0,17 ммоль) в ДМФ (5 мл) додавали NBS (37 мг, 0,21 ммоль) при к. т. Суміш перемішували при к. т. протягом 1 год. Суміш повільно вливали у воду (10 мл) та екстрагували етилацетатом (10 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл x 2), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→50 % EtOAc у ПЕ) з одержанням (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((4-бром-3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)піридин-2-аміну (70 мг, 67 % вихід) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС IEP (m/z): 592 [M+H]+.

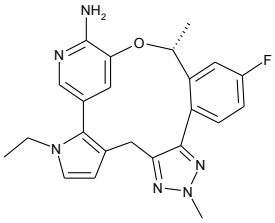
В розчин (R)-5-бром-3-(1-(2-(5-((4-бром-3-етил-1-метил-1H-піразол-5-іл)метил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-5-фторфеніл)етокси)піридин-2-аміну (70 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (90 мг, 0,35 ммоль). Суміш тричі дегазували N2, а потім додавали Pd(OAc)2 (5 мг, 0,02 ммоль), cataCXium A (9 мг, 0,02 ммоль) та водн. CsF (0,12 мл, 0,24 ммоль, 2 н. у воді). Суміш знову дегазували N2 і перемішували при 80 °C протягом 5 год. Після охолодження до к. т. суміш концентрували у вакуумі, а залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, 0→5 % MeOH у ДХМ), а потім препаративної ВЕРХ (Waters C18 150*19 мм; MeCN в H2O+1 % МК) з одержанням

цільового продукту (4,9 мг, 9,6 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС IEP (m/z): 434 [M+H]+.

Наступні сполуки отримували аналогічним чином:

Приклад 99		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,19-диметил-20-оксо-4,5,8,9,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (с, 1Н), 7,84 (дд, J=10,2, 2,7 Гц, 1Н), 7,54 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,32 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1Н), 5,87 (с, 2Н), 5,59 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 5,49 (д, J=15,4 Гц, 1Н), 5,35 (дт, J=11,9, 5,9 Гц, 1Н), 4,51 (д, J=15,4 Гц, 1Н), 4,07 (с, 3Н), 2,44 (д, J=6,6 Гц, 2Н), 1,73 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 0,95-0,84 (м, 1Н), 0,39-0,27 (м, 2Н), 0,07 (ддд, J=7,8, 6,7, 4,0 Гц, 1Н), 0,00--0,07 (м, 1Н).
		РХМС, метод K; tR: 0,60 хв; m/z: 446 [M+H]
Приклад 100		(19R)-3-(циклопропілметил)-16-фтор-5,10,19-триметил-20-оксо-4,5,9,10,11,23-гексаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86-7,73 (м, 1Н), 7,37 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,32-7,19 (м, 2Н), 6,02 (с, 1Н), 5,81 (с, 2Н), 5,22 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 4,24 (с, 3Н), 4,11 (д, J=16,2 Гц, 1Н), 4,04 (с, 3Н), 3,19 (д, J=16,1 Гц, 1Н), 2,43 (д, J=6,5 Гц, 2Н), 1,73 (д, J=6,2 Гц, 3Н), 0,91 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 0,46-0,27 (м, 2Н), 0,11 (дт, J=7,7, 4,6 Гц, 1Н), -0,01 (дт, J=14,2, 4,8 Гц, 1Н).
		РХМС, метод F; tR: 0,99 хв; m/z: 460 [M+H]
Приклад 101		(19R)-10-хлор-3-етил-16-фтор-5-[(4-метоксифеніл)метил]-19-метил-20-окса-4,5,8,9,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін
		РХМС, метод F; tR: 1,45 хв; m/z: 559 [M+H]

Приклад 102 (Метод N):



Назва: (19R)-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-оксо-3,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1. 02, 6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амін

ЯМР: 1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,58 (дд, J=10,1, 2,7 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,15 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1Н), 7,08 (тд, J=8,3, 2,7 Гц, 1Н), 6,70 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,27 (дд, J=10,7, 2,2 Гц, 2Н), 5,43-5,27 (м, 1Н), 4,19 (с, 3Н), 3,91 (дт, J=14,3, 7,1 Гц, 1Н), 3,80 (дд, J=14,1, 7,1 Гц, 1Н), 3,69 (д, J=15,5 Гц, 1Н), 3,20 (д, J=15,5 Гц, 1Н), 1,79 (д, J=6,3 Гц, 3Н), 1,17 (д, J=7,2 Гц, 3Н).

РХМС: Метод F; tR: 1,06 хв; m/z: 419 [M+H]

В розчин (R)-(5-(2-(1-((5-бром-2-нітропіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-іл)(1-етил-1Н-пірол-3-іл)метанону (166 мг, 0,306 ммоль) у MeOH (3 мл) та NH4Cl (3 мл) додавали порошок заліза (85,3 мг, 1,53 ммоль). Потім суміш перемішували при 85 °С в атмосфері N2 протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0→50 % EtOAc у ПЕ) з одержанням (R)-(5-(2-(1-((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)окси)етил)-4-

фторфеніл)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)(1-етил-1H-пірол-3-іл)метанону (95 мг, 61 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 513,0 [M+H]+.

В розчин (R)-(5-(2-(1-((2-аміно-5-бромпіридин-3-іл)окси)етил)-4-фторфеніл)-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)(1-етил-1H-пірол-3-іл)метанону (95 мг, 0,19 ммоль) у 2-метил-2-бутанолі (5 мл) додавали cataCXium A (32 мг, 0,089 ммоль), Pd(OAc)2 (10 мг, 0,044 ммоль) та KOAc (36 мг, 0,37 ммоль). Суміш тричі дегазували в атмосфері N2 і перемішували при 120 °C протягом 12 год. Суміш охолоджували до к. т. і розділяли між EtOAc (10 мл) та водою (10 мл). Органічну фазу сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (50 % EtOAc у ПЕ), а потім препаративної ВЕРХ (Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм, MeCN в H2O+0,1 % МК) з отриманням (19R)-22-аміно-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.02,6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-7-ону(12 мг, 15 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 433,0 [M+H]+.

NaBH4 (1,0 мг, 0,028 ммоль) додавали в розчин (19R)-22-аміно-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.02,6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-7-ону (8,0 мг, 0,018 ммоль) в EtOH (2 мл) при 0 °C, а реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 16 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (20 мл) та промивали водою (3×20 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (50 % EtOAc у ПЕ, Rf=0,3) з отриманням (19R)-22-аміно-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.02,6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-7-олу (8 мг, 99 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 435,2 [M+H]+.

В розчин (19R)-22-аміно-3-етил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,9,10,11,23-пентаазапентацикло[19.3.1.02,6.08,12.013,18]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-7-олу (3 мг, 0,007 ммоль) у ДХМ (3 мл) додавали ТЕС (1 мл) і ТФО (1 мл) при к. т. Суміш перемішували при к. т. протягом 16 год., а потім розводили EtOAc (10 мл). Цей розчин промивали H2O (10 мл), сушили над безводним Na2SO4, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ (50 % EtOAc у ПЕ, Rf=0,4) та препаративної ВЕРХ (YMC-Actus Triart C18 250*21 мм, MeCN в H2O+0,1 % МК) з одержанням цільового продукту (1,3 мг, вихід: 19 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС (IEP) m/z: 419 [M+H]+.

Аналізи інгібування

Приклад 103

Біохімічний аналіз кінази

Спочатку 250 нл сполуки, розчиненої в ДМСО (100-кратно відносно необхідної концентрації), поміщали в 384-лунковий планшет. Додавали 12,5 мкл розчину субстрату, що містить АТФ (2 мМ) і флуорогенний субстрат фосфорилювання AQT0101 (26 мкМ для ALK і ROS1, AssayQuant) або AQT0104 (26 мкМ для TRKA, AssayQuant), в буфері (50 мМ ГЕПЕС pH 7,5, 0,01 % Brij-35, 0,5 мМ ЕГТА, 10 мМ MgCl2) і ретельно змішували. Потім додавали 12,5 мкл розчину кіназ, що містить кіназні домени ALK-дт (1,5 нМ, Carna, 08-518), ALK ALK L1196M/G1202R (3 нМ, SignalChem, A19-12NG), ROS1-дт (0,6 нМ, Carna, 08-163), ROS1-G2032R (0,5 нМ, SignalChem, R14-12BG) або TRKA-дт (1 нМ, BPS Bio, 40280), в буфері (50 нМ ГЕПЕС pH 7,5, 0,01 % Brij-35, 2 % гліцерину, 0,4 мг/мл БСА, 0,5 мМ ЕГТА і 10 мМ MgCl2) і ретельно змішували. Планшет герметично закривали і зчитували за допомогою SpectraMax Paradigm на λ = 485 нм кожні 2 хвилини протягом 120 хвилин при 30 °C. Типові дані наведено у таблиці 3. Початкові швидкості реакцій (v) розраховували за зміною інтенсивності флуоресценції протягом часу під час початкової, лінійної частини реакції. І нарешті, уявні константи інгібування (Kiapp) визначали за регресією v і I: (концентрація інгібітору) за рівнянням Моррісона (E = концентрація ферменту):

$$\upsilon = 1 - \frac{\left(E + I + K_i^{app}\right) - \sqrt{\left(E + I + K_i^{app}\right)^2 - 4EI}}{2E}$$

Типові дані наведено у таблиці 3 (н/в = не визначено).

Таблиця 3

Узагальнена інформація щодо активності в біохімічному аналізі:

Приклад	ALK-L1196M-G1202R	ALK-дт	ROS1-G2032R	ROS1-дт	TRKA-дт
1	A	A	A	A	B
2	B	A	B	A	C
3	A	A	A	A	B
4	A	A	A	A	B
5	A	A	A	A	B
7	A	A	B	A	C
8	A	A	A	A	C
9	A	A	A	A	B
10	A	A	A	A	C
12	B	A	B	A	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	A	A	B
15	A	A	A	A	B
16	A	A	A	A	A
18	B	A	B	A	C
19	A	A	A	A	C
20	B	A	B	A	C
21	A	A	A	A	B
22	A	A	A	A	B
23	A	A	A	A	B
24	A	A	A	A	C
25	B	A	B	A	C
26	A	A	A	A	C
28	A	A	A	A	C
29	A	A	A	A	B
30	A	A	A	A	C
33	A	A	A	A	B
34	A	A	A	A	B
35	A	A	A	A	B
36	A	A	A	A	B
37	B	A	A	A	C
38	A	A	A	A	B
39	A	A	A	A	C
40	A	A	A	A	B
41	A	A	A	A	C
42	A	A	A	A	B
44	B	A	B	A	C
45	A	A	A	A	C
46	B	A	B	A	C
47	B	A	C	A	C
48	A	A	A	A	B
49	B	A	B	A	C
50	A	A	B	A	B
51	A	A	A	A	C
52	A	A	A	A	C
53	A	A	A	A	C
54	B	A	A	A	B
55	B	A	A	A	C
56	A	A	A	A	B
58	B	A	B	A	B
60	B	B	B	A	C

Таблиця 3

Узагальнена інформація щодо активності в біохімічному аналізі:

Приклад	ALK-L1196M-G1202R	ALK-дт	ROS1-G2032R	ROS1-дт	TRKA-дт
61	A	A	A	A	C
62	A	A	A	A	B
63	A	A	A	A	C
64	A	A	A	A	C
65	A	A	A	A	C
66	A	A	A	A	B
69	A	A	A	A	C
70	A	A	A	A	C
71	A	A	B	A	C
72	A	A	A	A	B
73	A	A	A	A	B
74	A	A	A	A	B
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	C
79	B	A	C	A	C
80	B	A	B	A	C
82	A	A	A	A	C
83	A	A	A	A	C
84	A	A	A	A	C
85	A	A	A	A	C
86	A	A	A	A	A
87	B	A	B	A	C
88	A	A	A	A	B
89	A	A	A	н/в	B
90	A	A	A	A	C
92	A	A	A	A	C
95	A	A	A	A	C
96	A	A	A	A	C
98	A	A	A	A	B
99	A	A	A	A	C
100	A	A	A	A	C

Ефективність сполуки можна інтерпретувати за сортуванням значень Kiapp проти мішеней: група A для високої ефективності, Kiapp <50 нМ; група B для середньої ефективності, 50 нМ ≤ Kiapp ≤ 500 нМ; та група C для низької ефективності, Kiapp > 500 нМ. Сполуки більш прийнятні, якщо вони демонструють менші значення Kiapp проти цільових кіназ (ROS1 або ALK) та більші значення Kiapp проти нецільової кінази (TRKA). Також очікується, що сполуки, які ефективно інгібують цільові кінази (ROS1 або ALK), також будуть інгібувати онкопротеїни ROS1 або ALK, які експресуються у ракових тканинах людей, забезпечуючи основу для потенційної клінічної ефективності таких сполук. Аналогічно, очікується, що сполуки, які ефективно інгібують нецільову кіназу (TRKA), будуть слабо інгібувати кінази сімейства TRK у людей і, отже, уникати потенційної клінічної токсичності, що виникає при інгібуванні TRKA, TRKB або TRKC.

Приклад 104

Створення стабільних ліній клітин Ba/F3

Гени, що кодують CD74-ROS1 дикого типу (дт), CD74-ROS1 G2032R, CD74-ROS1 S1986F, CD74-ROS1 L2026M, CD74-ROS1 D2033N, EML4-ALK дт (варіант 1), EML4-ALK G1202R (варіант 1), EML4-ALK L1196M/G1202R (варіант 1), EML4-ALK G1202R/G1269A (варіант 1), EML4-ALK G1202R/L1198F (варіант 1) і TPM3-TRKA, були синтезовані в GeneRay, клоновані в ретровірусну конструкцію pMSCV-puro (Biovector) та упаковані в ретровірусні частинки. Вірус використовували для інфікування клітин Ba/F3 (RIKEN) при множинності зараження = 1 протягом 1 дня. Інфіковані клітини зберігали в середовищі (RPMI-1640 з 10 % фетальної бичачої сироватки і 1 % стрептоміцину та пеніциліну), доповненому мишачим IL-3 (10 нг/мл) протягом 2 днів, а стабільні лінії клітин відбирали шляхом видалення IL-3 та додавання пуроміцину (0,8

мкг/мл) протягом 7 днів. Моноклони відбирали шляхом розведення одиночних клітин у середовищі, що не містить IL-3 і містить пуроміцин (0,8 мкг/мл). Трансформацію необхідних генів підтверджували за допомогою секвенування за Сенгером і вестерн-блоту, використовуючи наступні антитіла: ROS1 (CST, № 3287), ALK (CST, № 3633) і пан-TRK (Abcam, № 76291).

Аналіз проліферації клітин

Стабільні клітини висівали при 1000 клітин-лунка (40 мкл) в 384-лунковий планшет протягом 1 дня. Потім додавали досліджувані сполуки (40 нл) у 3-кратному серійному розведенні, використовуючи рідинний маніпулятор TECAN EVO200, і інкубували протягом 72 годин. Планшети врівноважували за кімнатної температури протягом 15 хвилин з подальшим додаванням 40 мкл реагенту CellTiter-Glo (Promega). Люмінесценцію вимірювали на планшет-рідері. Напівмаксимальну інгібуючу концентрацію (IC50) розраховували за відсотком інгібування і концентрації інгібітору, використовуючи чотирипараметричну логістичну регресію. Ефективність сполуки можна інтерпретувати за сортуванням значень IC50: група A для високої ефективності, 0,1 нМ ≤ IC50 <50 нМ; група B для середньої ефективності, 50 нМ ≤ IC50 ≤ 500 нМ; та група C для низької ефективності, IC50 > 500 нМ. Сполуки більш прийнятні, якщо вони демонструють менші значення IC50 проти цільових клітин Ba/F3 (ROS1- або ALK-злиття) та більші значення IC50 проти нецільових клітин Ba/F3 (TRKA-злиття). Типові дані наведено у таблиці 4. (н/в = не визначено).

Таблиця 4

Узагальнена інформація щодо активності у клітинному аналізі:

Приклад	CD74-ROS1-G2032R	CD74-ROS1-дт	EML4-ALK-L1196M-G1202R	EML4-ALK-дт	TPM3-NTRK1-дт
1	A	A	B	A	C
2	A	н/в	C	н/в	C
3	A	A	B	A	C
4	A	A	B	A	B
5	A	A	A	A	B
6	A	н/в	A	A	B
7	A	A	B	A	C
8	A	н/в	B	н/в	C
9	A	A	A	A	C
10	A	A	B	A	C
11	A	н/в	B	н/в	C
12	A	A	C	B	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	B	A	B
15	A	A	A	A	B
16	A	A	A	A	B
17	B	A	C	B	C
18	B	A	C	B	C
19	A	A	A	A	C
20	B	A	C	B	C
21	A	A	B	A	B
22	A	A	B	A	B
23	A	A	B	A	B
24	A	A	B	A	C
25	A	A	C	B	C
26	A	A	A	A	B
27	A	н/в	B	A	C
28	A	A	B	A	B
29	A	A	A	A	B
30	A	A	B	A	C
31	A	н/в	B	н/в	B
32	A	A	B	A	B
33	A	A	B	A	B
34	A	A	A	A	B

Таблиця 4

Узагальнена інформація щодо активності у клітинному аналізі:

Приклад	CD74-ROS1-G2032R	CD74-ROS1-дт	EML4-ALK-L1196M-G1202R	EML4-ALK-дт	TPM3-NTRK1-дт
35	A	A	B	A	C
36	A	н/в	A	н/в	B
37	A	A	B	A	C
38	A	A	B	A	C
39	A	A	B	A	C
40	A	A	B	A	B
41	A	A	A	A	C
42	A	A	B	A	B
43	A	A	B	B	C
44	A	A	B	A	C
45	A	A	B	A	C
46	A	A	B	A	C
47	B	A	C	A	C
48	A	A	A	A	C
49	B	A	C	A	C
50	A	A	B	A	C
51	A	A	A	A	C
52	A	A	B	A	C
53	A	A	B	A	C
54	A	A	B	A	B
55	A	A	B	A	C
56	A	A	B	A	B
57	A	н/в	B	н/в	C
58	B	A	C	B	B
60	A	A	C	B	C
61	A	A	A	A	C
62	A	A	A	A	B
63	A	A	A	A	B
64	A	A	B	A	C
65	A	A	A	A	C
66	A	A	A	A	B
67	A	A	B	A	C
68	A	н/в	B	н/в	C
69	A	A	A	A	C
70	A	A	B	A	C
71	A	A	B	B	C
72	A	A	A	A	B
73	A	A	B	A	B
74	A	A	A	A	B
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	C
77	A	н/в	A	A	C
78	A	A	B	A	C
79	C	A	C	A	C
80	A	A	C	B	C
81	A	A	C	B	C
82	A	A	B	A	C
83	A	A	B	A	B
84	A	A	B	B	C
85	A	A	A	A	C
86	A	A	B	A	B
87	A	A	C	A	B

Таблиця 4

Узагальнена інформація щодо активності у клітинному аналізі:

Приклад	CD74-ROS1-G2032R	CD74-ROS1-дт	EML4-ALK-L1196M-G1202R	EML4-ALK-дт	TPM3-NTRK1-дт
88	A	A	B	A	B
89	A	A	B	A	B
90	A	A	B	A	C
91	A	A	A	A	B
92	A	A	B	A	B
93	A	A	B	B	C
94	A	A	B	A	B
95	A	A	A	A	C
96	н/в	н/в	B	н/в	C
98	A	A	A	A	B
99	A	A	B	A	C
100	A	A	A	A	C
102	B	A	C	B	C

Ефективності запропонованих у цьому документі інгібіторів порівнювали з комерційно доступними інгібіторами ROS1 (досліджуваними у тих самих аналізах), щоб оцінити відносну ефективність серед мутацій ROS1. Типові дані однієї сполуки формули (I) та кількох інгібіторів ROS1 наведено у таблиці 5.

Таблиця 5

Клітинна ефективність у порівнянні з референтними сполуками:

Клітина зі Злиття ROS1	Сполука формули (I)	Кризотиніб	Ентректиніб	Лорлатиніб	Репотректиніб
Дикий тип	A	B	B	A	A
G2032R	A	D	D	C	B
S1986F	A	B	B	A	A
L2026M	A	C	B	A	A
D2033N	A	B	B	A	A

A: ≤ 10 нМ
B: > 10 нМ і ≤ 100 нМ
C: > 100 нМ і ≤ 500 нМ
D: > 500 нМ і < 1000 нМ

Проліферація Ba/F3 обумовлена трансдукованими онкогенами так само, як проліферація ракових клітин у людей обумовлена експресією еквівалентних онкогенів. Отже, також очікується, що сполуки, які ефективно інгібують проліферацію цільових клітин Ba/F3 (ROS1- або ALK-злиття), також будуть інгібувати людські ракові клітини, що експресують еквівалентні онкогени, забезпечуючи основу для потенційної клінічної ефективності таких сполук. Аналогічно, очікується, що сполуки, які ефективно інгібують нецільові клітини Ba/F3 (TRKA-злиття), будуть слабо інгібувати кінази сімейства TRK у людей і, отже, уникати клінічної токсичності, що виникає при інгібуванні TRKA, TRKB або TRKC.

Селективність TRKA розраховували шляхом ділення ефективності сполуки щодо TRKA на його первинну ефективність щодо мішені (наприклад, IC50 TPM3-NTRK1-дт/IC50 CD74-ROS1-дт). селективність сполуки можна інтерпретувати за групуванням значень співвідношення: група A для дуже високої селективності, співвідношення > 30-кратного; група B для високої селективності, співвідношення > 10-кратного; група C для помірної селективності, співвідношення ≥1; та група D для низької селективності, співвідношення <1. Сполуки більш прийнятні, якщо вони демонструють вищі співвідношення селективності. Типові дані наведено у таблиці 6. (н/в = не визначено).

Таблиця 6

Узагальнена інформація щодо селективності у клітинному аналізі:

Приклад	TPM3-NTRK1-дт/CD74-ROS1-G2032R	TPM3-NTRK1-дт/CD74-ROS1-дт	TPM3-NTRK1-дт/EML4-ALK-L1196M-G1202R	TPM3-NTRK1-дт/EML4-ALK-дт
1	A	A	B	A
2	A	н/в	C	н/в
3	A	A	C	A
4	A	A	C	B
5	A	A	C	A
6	A	н/в	C	A
7	A	A	B	A
8	A	н/в	C	н/в
9	A	A	B	A
10	A	A	B	A
11	A	н/в	B	н/в
12	A	A	C	A
13	A	A	A	A
14	A	A	C	A
15	A	A	C	A
16	A	A	C	B
17	A	A	C	B
18	A	A	C	A
19	A	A	A	A
20	A	A	C	A
21	B	A	C	A
22	A	A	C	B
23	A	A	C	B
24	A	A	B	A
25	A	A	C	A
26	A	A	C	A
27	A	н/в	C	B
28	A	A	C	B
29	A	A	C	A
30	A	A	C	A
31	A	н/в	C	н/в
32	A	A	C	B
33	A	A	C	A
34	A	A	B	A
35	A	A	C	A
36	A	н/в	B	н/в
37	A	A	B	A
38	A	A	C	A
39	A	A	B	A
40	A	A	C	B
41	A	A	B	A
42	A	A	C	B
43	A	A	C	B
44	A	A	C	A
45	A	A	A	A
46	A	A	A	A
47	B	A	C	A
48	A	A	B	A
49	B	A	C	A
50	B	A	C	A

Таблиця 6

Узагальнена інформація щодо селективності у клітинному аналізі:

Приклад	TPM3-NTRK1-дт/CD74-ROS1-G2032R	TPM3-NTRK1-дт/CD74-ROS1-дт	TPM3-NTRK1-дт/EML4-ALK-L1196M-G1202R	TPM3-NTRK1-дт/EML4-ALK-дт
51	A	A	A	A
52	A	A	C	A
53	A	A	C	B
54	A	A	D	C
55	A	A	C	A
56	A	A	C	B
57	A	н/в	C	н/в
58	C	A	D	C
60	A	A	B	A
61	A	A	A	A
62	A	A	C	A
63	A	A	B	A
64	A	A	A	A
65	A	A	A	A
66	A	A	C	B
67	A	A	C	A
68	A	н/в	C	н/в
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	A	B	A
72	A	A	A	A
73	A	A	C	A
74	A	A	B	A
75	A	A	B	A
76	A	A	A	A
77	A	н/в	A	A
78	A	A	A	A
79	B	A	C	A
80	A	A	C	B
81	A	A	C	A
82	A	A	A	A
83	A	A	C	A
84	A	A	C	B
85	A	A	A	A
86	A	A	D	C
87	B	A	D	A
88	A	A	C	B
89	A	A	D	B
90	A	A	A	A
91	A	A	B	A
92	A	A	C	B
93	A	A	B	A
94	A	A	C	B
95	A	A	A	A
96	н/в	н/в	A	н/в
98	A	A	C	A
99	A	A	B	A
100	A	A	A	A
102	B	A	C	B

Включення за допомогою посилання

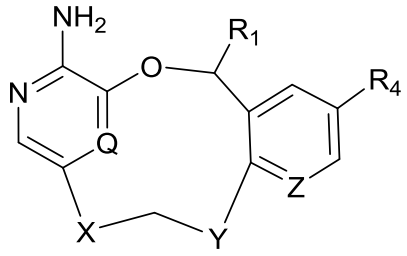
Усі публікації та патенти, згадані в цьому документі, в повному обсязі включені до цього документа за допомогою посилання, ніби кожна окрема публікація чи патент були явно та окремо зазначені як такі, що включені за допомогою посилання. У разі суперечності ця заявка, включно з будь-якими визначеннями в цьому документі, матиме переважну силу.

Еквіваленти

Незважаючи на обговорення конкретних варіантів здійснення предмету винаходу, наведений вище опис є ілюстративним і не обмежувальним. Після ознайомлення з цим описом і наведеною нижче формулою винаходу фахівцям у цій галузі техніки стануть очевидними багато варіантів цього винаходу. Повний обсяг винаходу визначається з посиланням на формулу винаходу разом з повним обсягом її еквівалентів та опис разом з такими варіаціями.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I):



(I)

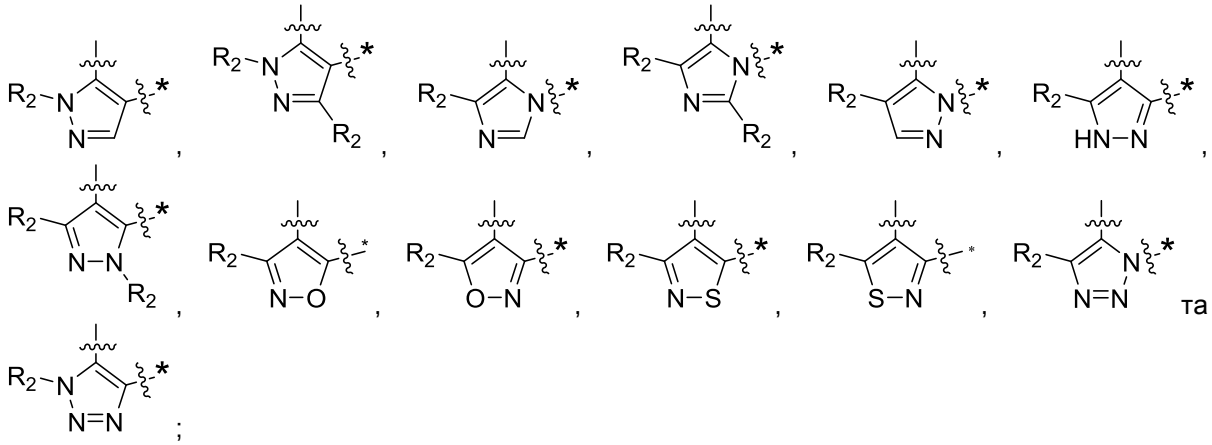
або її енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль,

де

Q являє собою CH або N;

Z являє собою CR_5 або N;

X являє собою 5-членний гетероарилен, вибраний з групи, що складається з:



де * вказує точку приєднання X до метиленової групи, пов'язаної з X та Y;

Y являє собою 5- або 6-членний гетероарилен, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, що складається з азоту, кисню і сірки; причому 5- або 6-членний гетероарилен заміщено 0, 1 або 2 R_3;

в Y, (а) точка приєднання до метиленової групи, пов'язаної з X і Y, і точка приєднання до ароматичного кільця, що містить Z, знаходяться на сусідніх атомах, і (б) атом 5-6-членного гетероариленового кільця, який є (i) альфа-атомом в точці приєднання до метиленової групи і (ii) бета-атомом в точці приєднання до ароматичного кільця, що містить Z, являє собою азот;

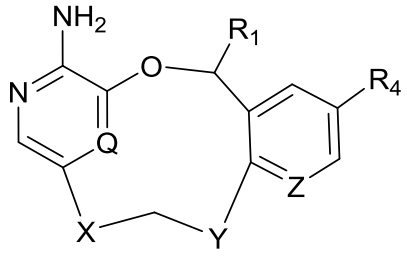
R_1 вибрано з групи, що складається з H, метилу і гідроксиметилу;

у кожному випадку R_2 незалежно вибрано з групи, що складається з H, галогену, CN, O-C_{1-4}алкілу, C_{1-4}алкілу, -C_{1-4}галогеналкілу, CH_2-C_{3-4}циклоалкілу, C_{3-6}циклоалкілу та 3-6-членного гетероциклоалкілу;

у кожному випадку R_3 незалежно вибрано з групи, що складається з H, галогену, CN, O-C_{1-4}алкілу, -C_{1-4}галогеналкілу та C_{1-4}алкілу; і

кожен з R_4 та R_5 незалежно являє собою H або F.

2. Сполука Формули (I):



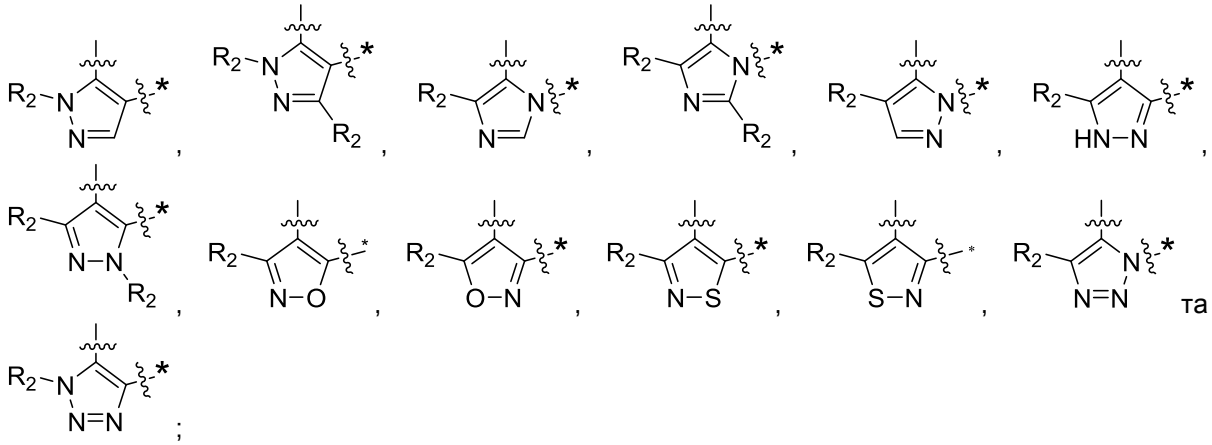
(I)

або її енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль, де

Q являє собою CH або N;

Z являє собою CR_5 або N;

X являє собою 5-членний гетероарилен, вибраний з групи, що складається з:



та

;

де * вказує точку приєднання X до метиленової групи, пов'язаної з X та Y;

Y являє собою гетероарилен, вибраний із групи, що складається з 1,2*-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного імідазолілену, 4,5*-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-оксадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2,5-оксадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2-оксазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-оксазолілену, 2*,3-заміщеного піразинілену, 1*,5-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піридазинілену, 2*,3-заміщеного піридинілену, 4*,5-заміщеного піримідинілену, 2*,3-заміщеного піролілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-тіадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2,5-тіадіазолілену, 3*,4-заміщеного 1,2-тіазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-тіазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-триазинілену, 5*,6-заміщеного 1,2,4-триазинілену, 5,6*-заміщеного 1,2,4-триазинілену, 1*,5-заміщеного 1,2,3-триазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-триазолілену, 1*,5-заміщеного 1,2,4-триазолілену, 1,5*-заміщеного 1,2,4-триазолілену та 3*,4-заміщеного 1,2,4-триазолілену; причому гетероарилен заміщено 0, 1 або 2 R_3;

при цьому * вказує точку приєднання Y до метиленової групи, пов'язаної з X та Y;

в Y атом гетероариленового кільця, який є (i) альфа-атомом в точці приєднання до метиленової групи, пов'язаної з X і Y, і (ii) бета-атомом в точці приєднання до ароматичного кільця, що містить Z, являє собою азот;

R_1 вибрано з групи, що складається з H, метилу і гідроксиметилу;

у кожному випадку R_2 незалежно вибрано з групи, що складається з H, галогену, CN, O-C_{1-4}алкілу, C_{1-4}алкілу, C_{1-4}галогеналкілу, CH_2-C_{3-4}циклоалкілу, C_{3-6}циклоалкілу та 3-6-членного гетероциклоалкілу;

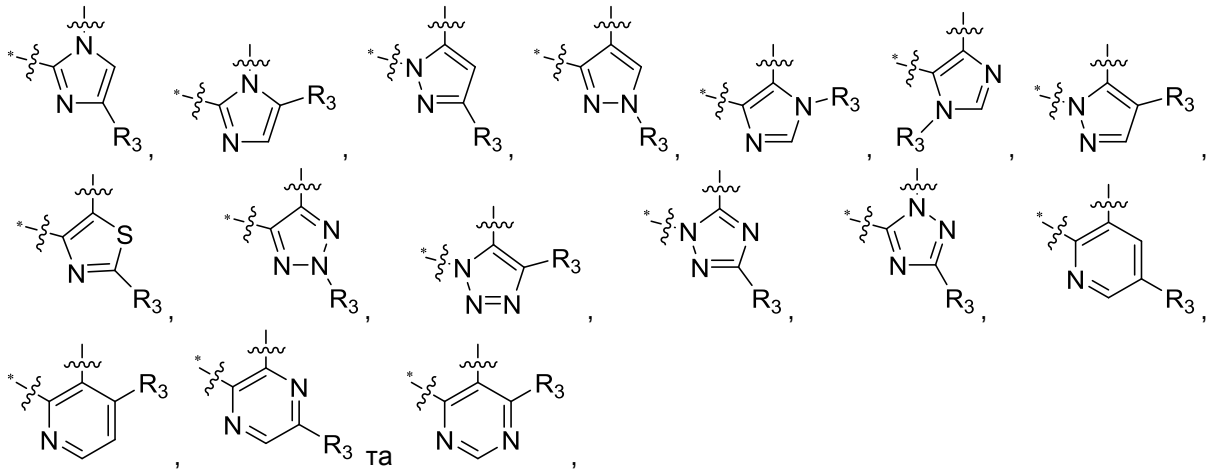
у кожному випадку R_3 незалежно вибрано з групи, що складається з H, галогену, CN, O-C_{1-4}алкілу, C_{1-4}галогеналкілу та C_{1-4}алкілу; і

кожен з R_4 та R_5 незалежно являє собою H або F.

3. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Y являє собою гетероарилен, вибраний із групи, що складається з 1*,5-заміщеного піразолілену, 3*,4-заміщеного піразолілену, 1,2*-заміщеного імідазолілену, 4*,5-заміщеного імідазолілену, 4,5*-заміщеного імідазолілену, 1*,5-заміщеного 1,2,3-триазолілену, 4*,5-заміщеного 1,2,3-триазолілену, 1*,5-заміщеного 1,2,4-триазолілену, 1,5*-заміщеного 1,2,4-триазолілену, 4*,5-заміщеного 1,3-тіазолілену, 2*,3-заміщеного піридинілену, 4*,5-заміщеного піримідинілену та 2*,3-заміщеного піразинілену.

4. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна

сіль за будь-яким із пп. 1-3, де Y являє собою гетероарилен, вибраний із групи, що складається з:



* вказує точку приєднання Y до метиленової групи, пов'язаної з X та Y; і

R_3 вибрано з групи, що складається з H, галогену, CN, O-C_{1-4}алкілу, C_{1-4}галогеналкілу та C_{1-4}алкілу.

5. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-4, де Q являє собою CH.

6. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-4, де Q являє собою N.

7. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-6, де Z являє собою CR_5.

8. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 7, де R_5 являє собою H.

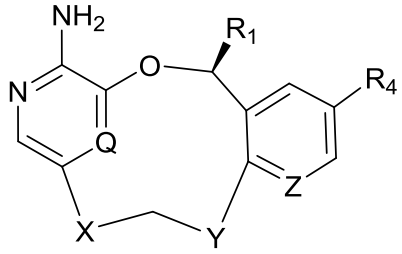
9. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 7, де R_5 являє собою F.

10. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-6, де Z являє собою N.

11. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-10, де R_4 являє собою H.

12. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-10, де R_4 являє собою F.

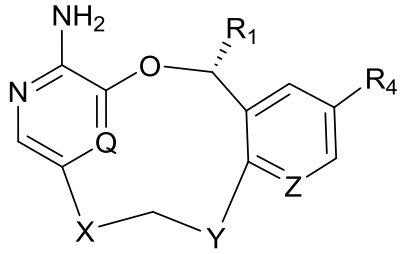
13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де сполука Формули (I) має структуру (I-A):



, (I-A)

або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де сполука Формули (I) має структуру (I-B):



, (I-B)

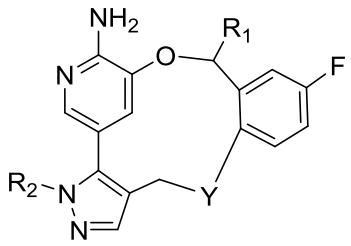
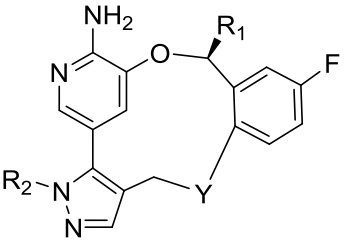
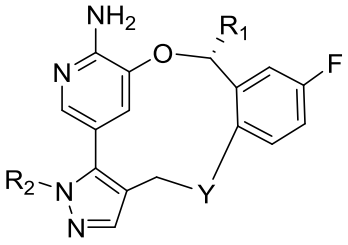
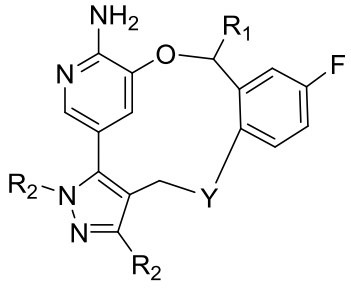
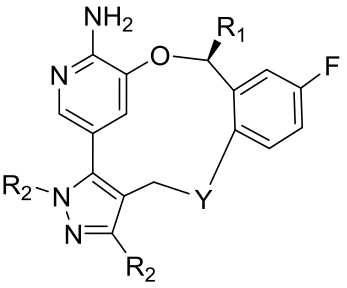
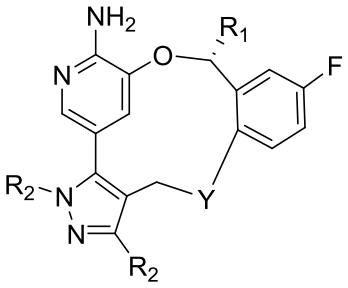
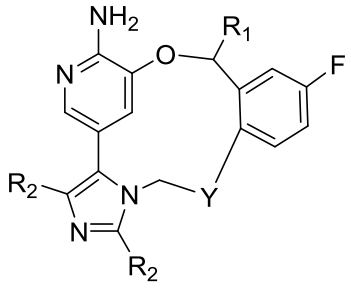
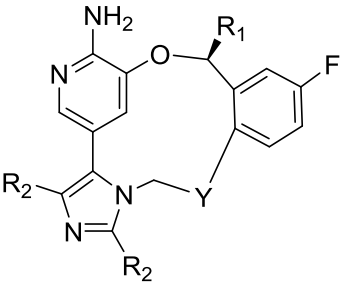
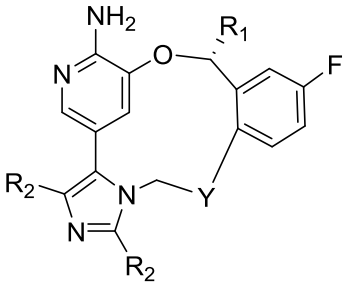
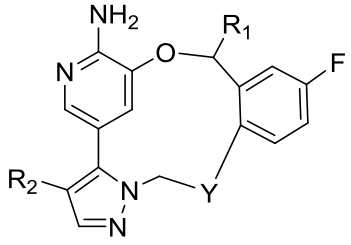
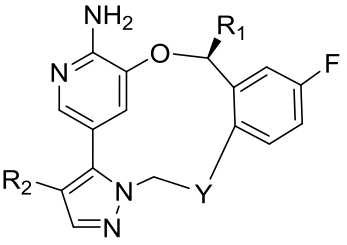
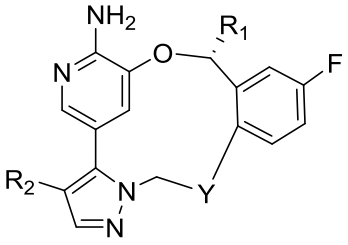
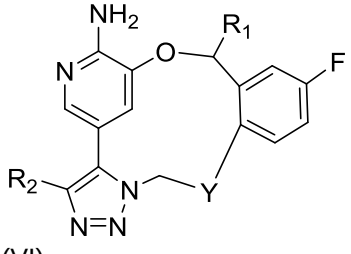
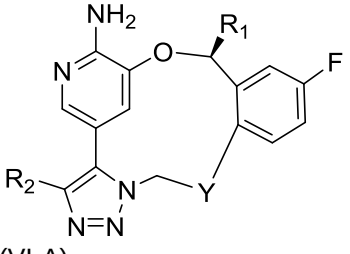
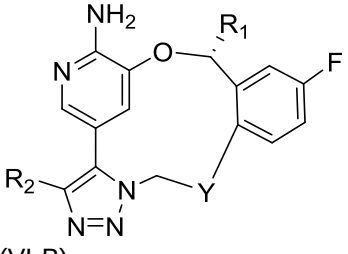
або її таутомер, або її фармацевтично прийнятна сіль.

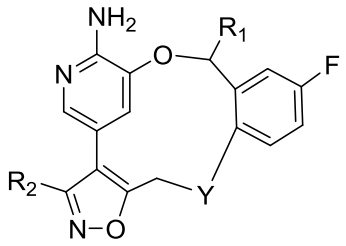
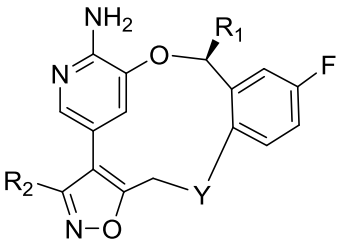
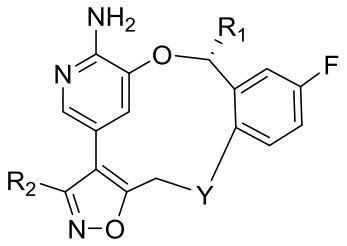
15. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-14, де у кожному випадку R_2 незалежно вибрано з групи, що

складається з H, хлору, CN, метилу, етилу, ізобутилу, метокси, трифторметилу, циклопропілметилу, 2-фторетилу, дифторметилу, 2,2-дифторетилу, циклопропілу, циклобутилу та оксетанілу.

16. Сполука або її енантіомер, суміш енантіомерів, або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-15, де у кожному випадку R_3 незалежно вибрано з групи, що складається з H, фтору, хлору, CN, метилу та етилу.

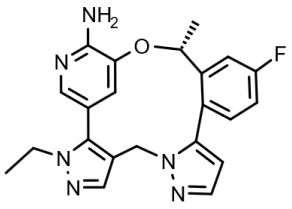
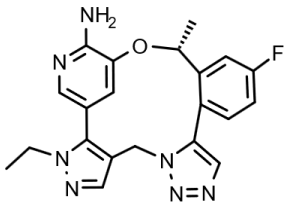
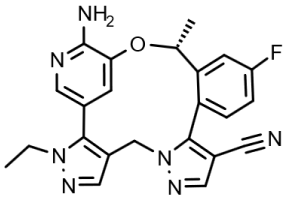
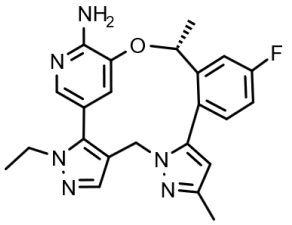
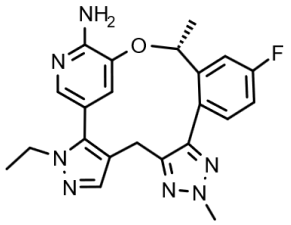
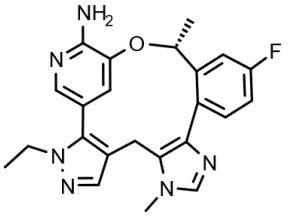
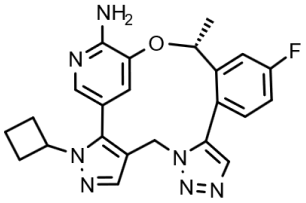
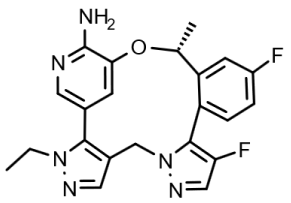
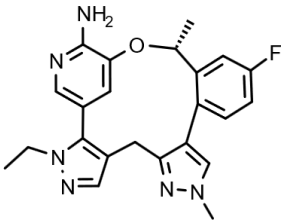
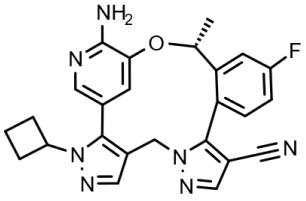
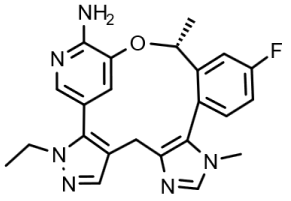
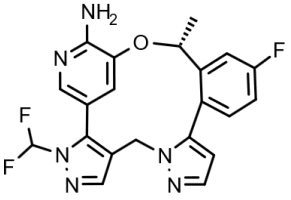
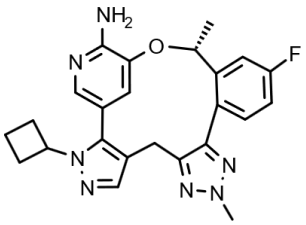
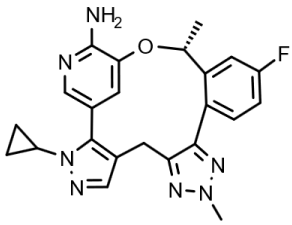
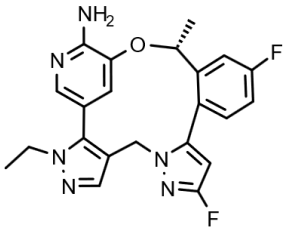
17. Сполука за п. 1 або 2, яка являє собою сполуку будь-якої з таких формул:

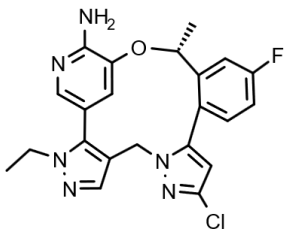
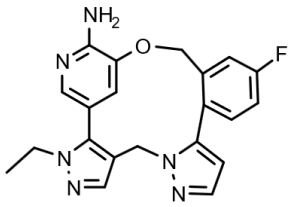
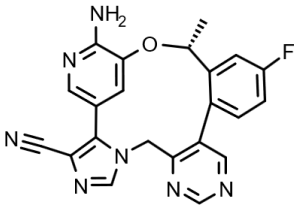
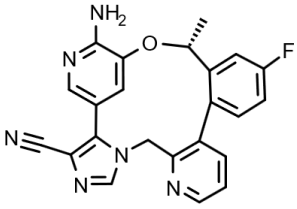
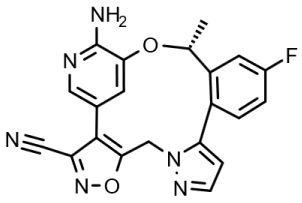
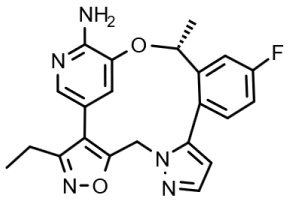
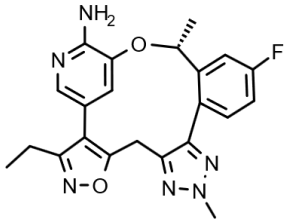
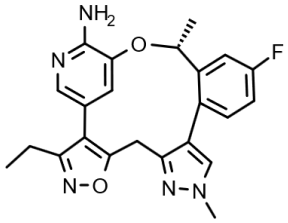
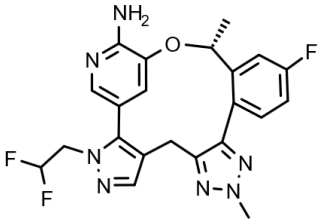
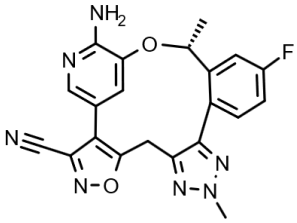
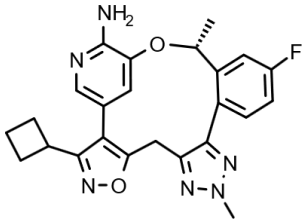
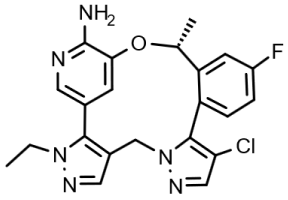
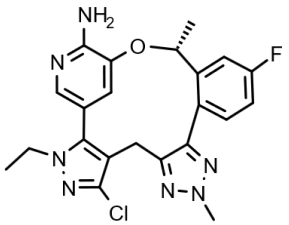
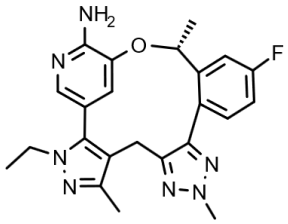
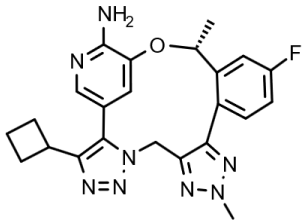
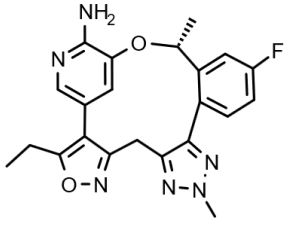
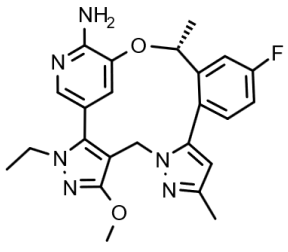
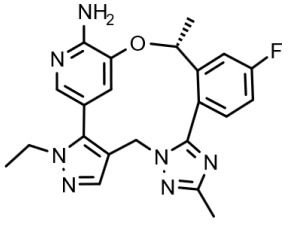
 (II)	 (II-A)	 (II-B)
 (III)	 (III-A)	 (III-B)
 (IV)	 (IV-A)	 (IV-B)
 (V)	 (V-A)	 (V-B)
 (VI)	 (VI-A)	 (VI-B)

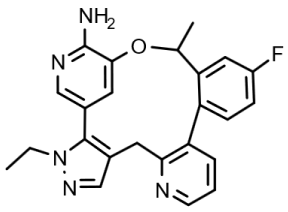
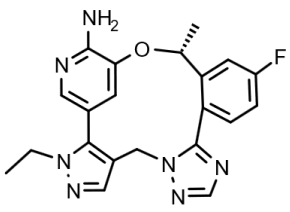
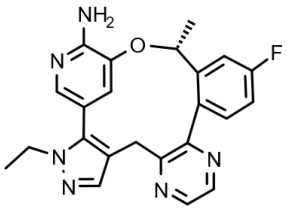
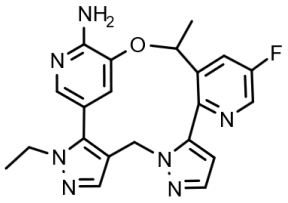
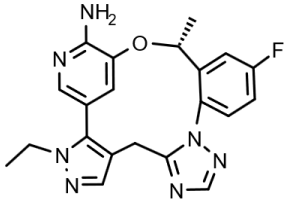
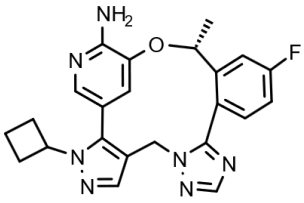
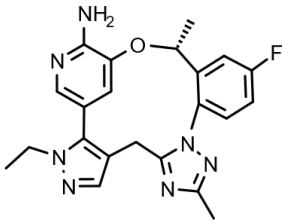
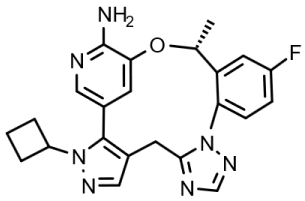
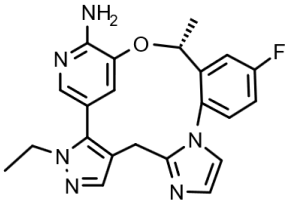
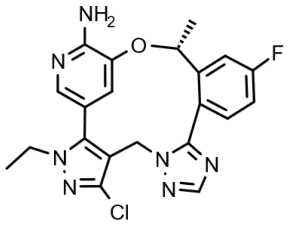
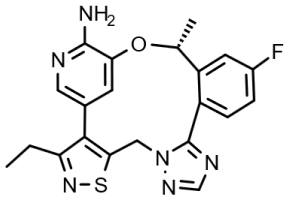
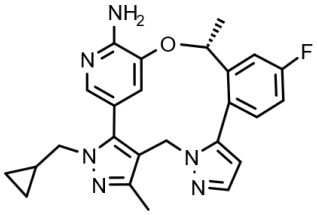
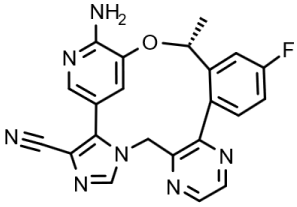
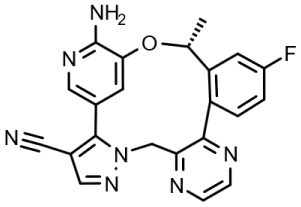
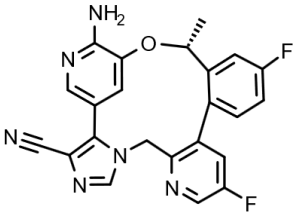
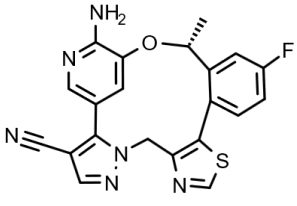
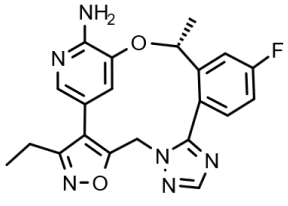
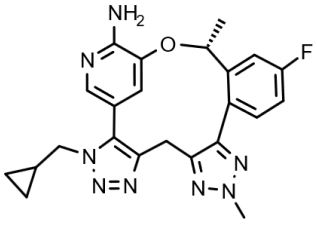
 (VII)	 (VII-A) або	 (VII-B)

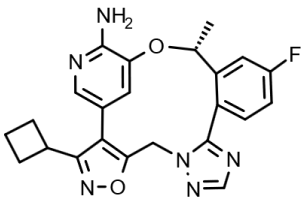
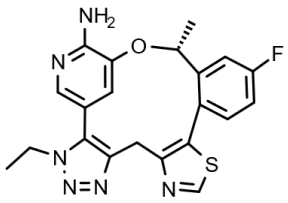
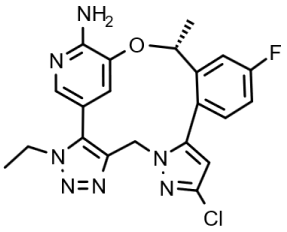
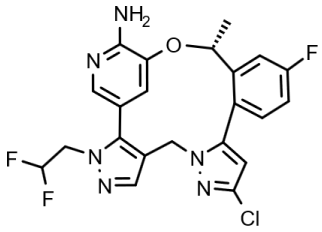
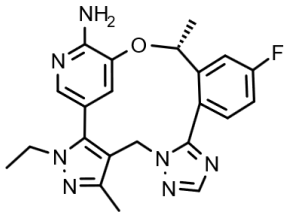
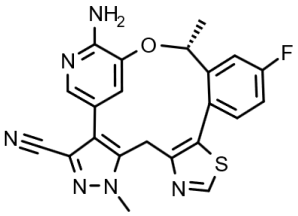
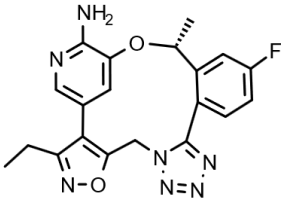
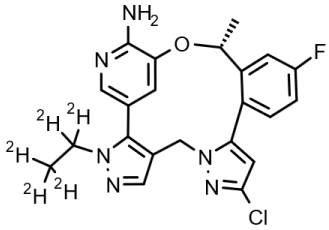
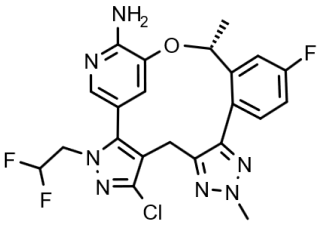
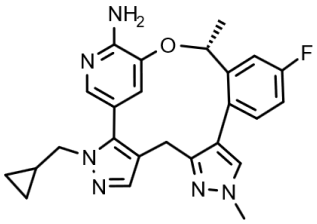
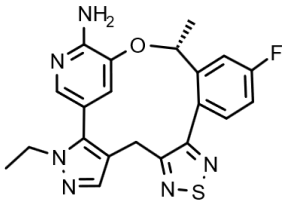
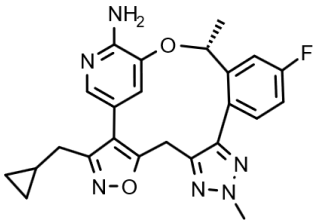
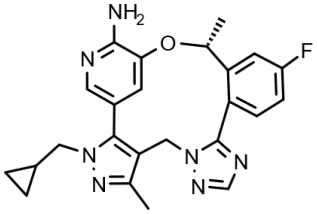
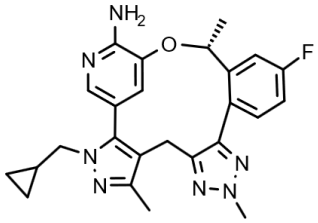
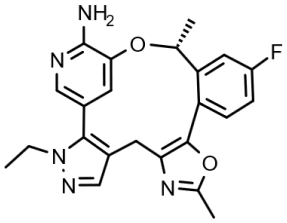
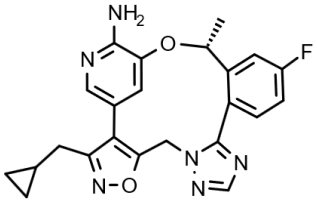
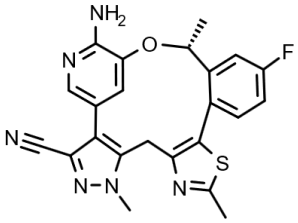
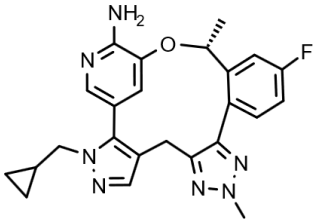
або її енантіомер, суміш енантіомерів або таутомер або її фармацевтично прийнятна сіль.

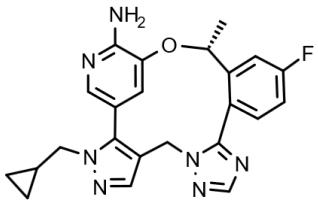
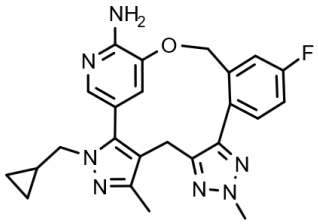
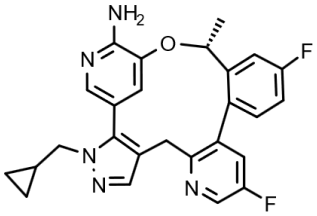
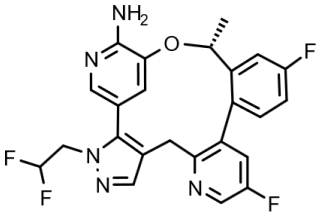
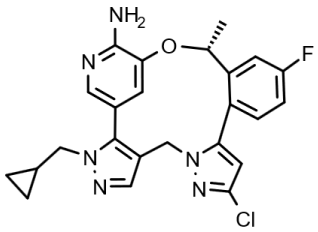
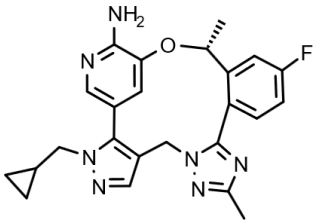
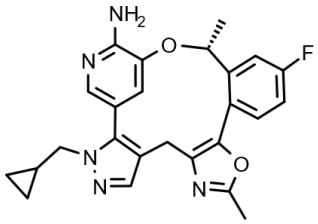
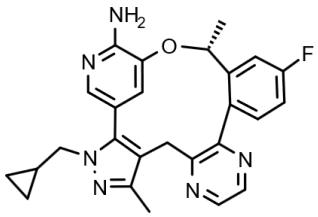
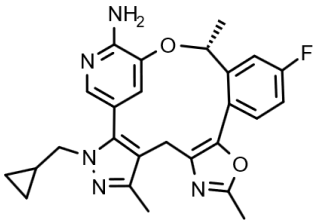
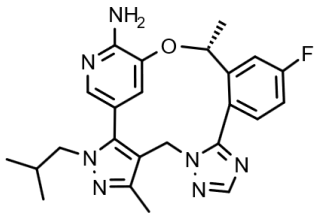
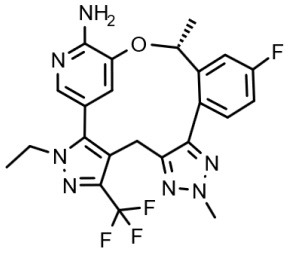
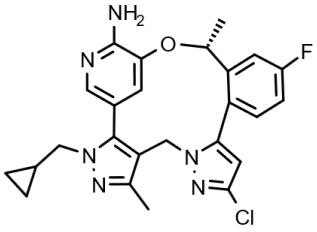
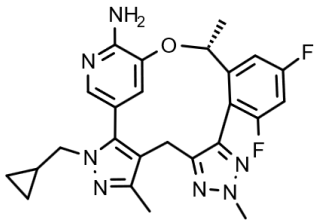
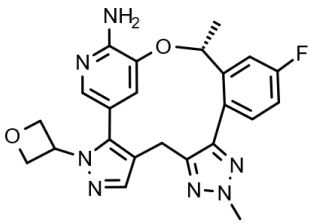
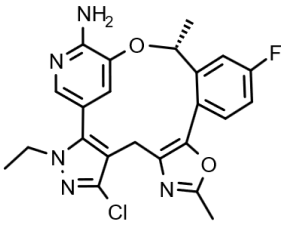
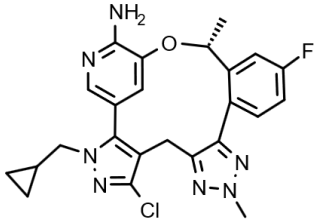
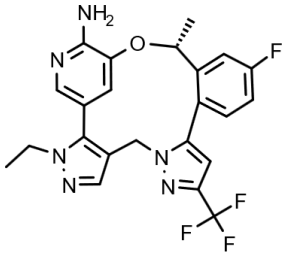
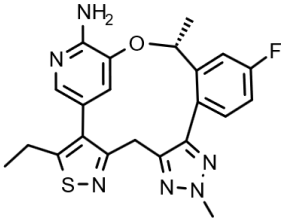
18. Сполука за п. 1, яка являє собою:

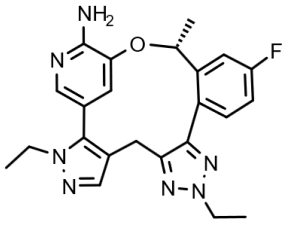
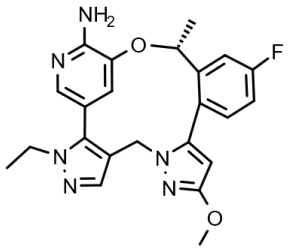
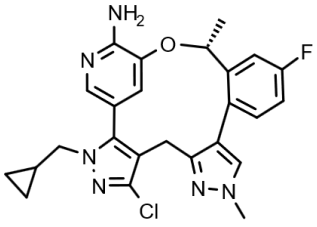
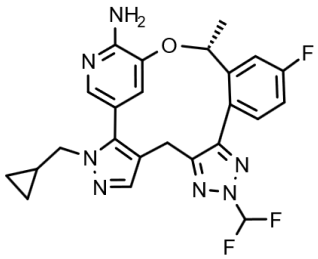
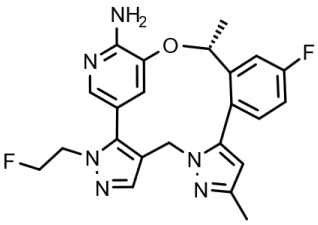
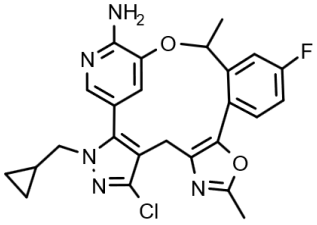
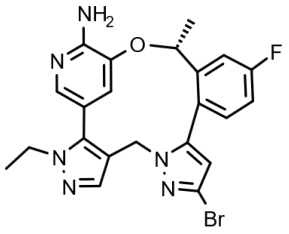
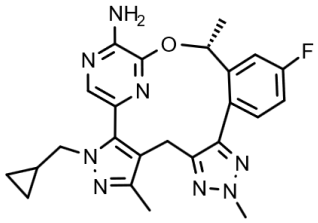
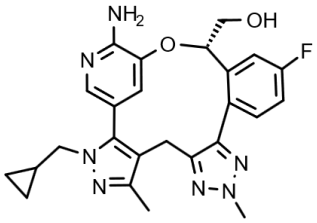
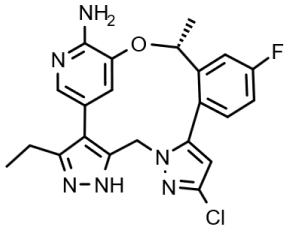
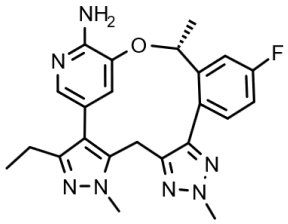
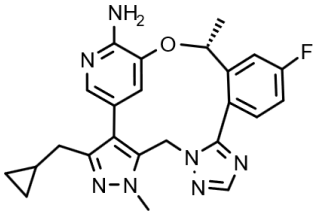
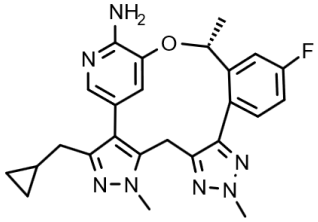
 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15

 16	 17	 18
 19	 20	 21
 22	 23	 24
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33

 34	 35	 36
 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51

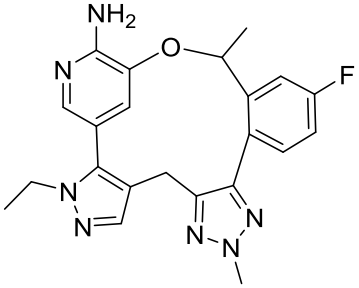
 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63
 64	 65	 66
 67	 68	 69

 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76	 77	 78
 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87

 88	 89	 90
 91	 92	 93
 94	 95	 96
 97	 98	 99 або
 100		

або її фармацевтично прийнятна сіль.

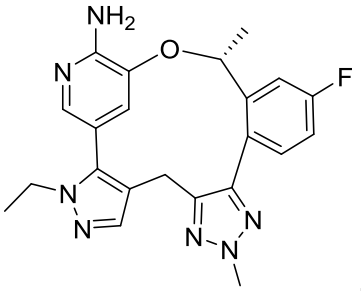
19. Сполука за п. 1, яка являє собою



,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

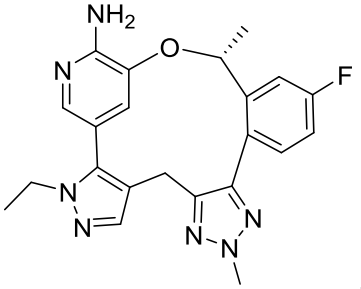
20. Сполука за п. 1, яка являє собою



,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Сполука за п. 1, яка являє собою



.

22. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-21 і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

23. Лікарський засіб для застосування у лікуванні захворювання на рак, у суб'єкта, що потребує цього, де лікарський препарат містить терапевтично ефективну кількість сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-21.

24. Лікарський засіб для застосування за п. 23, який **відрізняється** тим, що суб'єктом є людина.

25. Лікарський засіб для застосування за п. 23 або 24, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак являє собою солідну пухлину.

26. Лікарський засіб для застосування за п. 25, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак являє собою солідну пухлину; і при цьому солідна пухлина являє собою рак легені, гліобластому, запальну міофібробластичну пухлину (ЗМП), рак жовчної протоки, рак яєчника, рак шлунка, колоректальний рак, ангіосаркому, меланому, епітеліоїдну гемангіоендотеліому, рак стравоходу, рак нирки, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак щитовидної залози, холангіокарциному, шпіцоїдну пухлину або нейробластому.

27. Лікарський засіб для застосування за п. 23 або 24, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак являє собою гемобластоз.

28. Лікарський засіб для застосування за п. 27, який **відрізняється** тим, що гемобластоз являє собою анапластичну великоклітинну лімфому (АВКЛ), дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ) або В-великоклітинну лімфому

29. Лікарський засіб для застосування за п. 23 або 24, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак являє собою рак легені.

30. Лікарський засіб для застосування за п. 23 або 24, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак являє собою недрібноклітинний рак легені.

31. Лікарський засіб для застосування за п. 23 або 24, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак являє собою шпіцоїдну меланому, плоскоклітинну карциному стравоходу, ниркову медулярну карциному, нирковоклітинну карциному, папілярний рак щитовидної залози або серозну карциному яєчника.

32. Лікарський засіб для застосування за будь-яким із пп. 23-31, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак являє собою позитивний до ROS протоонкогену 1, рецептора тирозинкінази рак (ROS1-позитивний рак).

33. Лікарський засіб для застосування за будь-яким із пп. 23-31, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак являє собою позитивний до кінази анапластичної лімфоми рак (ALK-позитивний рак).

34. Лікарський засіб для застосування за будь-яким із пп. 23-32, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак характеризується експресією онкогенного гена ROS1 або онкогенного злиття гена ROS1.

35. Лікарський засіб для застосування за п. 34, який **відрізняєтьс**я тим, що онкогенний ген

ROS1 або онкогенне злиття гена ROS1 містить одну або більше мутацій гена ROS1 людини.

36. Лікарський засіб для застосування за п. 35, який **відрізняється** тим, що одна або більше мутацій в онкогенному гені ROS1 або онкогенному злитті гена ROS1 приводять до експресії білка ROS1, що містить мутацію L1951, L1982, S1986, F2004, L2026, G2032, D2033, F2075 або G2101, або їх комбінацію.

37. Лікарський засіб для застосування за п. 35, який **відрізняється** тим, що одна або більше мутацій в онкогенному гені ROS1 або онкогенному злитті гена ROS1 приводять до експресії білка ROS1, що містить мутацію L1951R, L1982F, S1986F, F2004C, F2004V, L2026M, G2032R, D2033N, F2075V або G2101A, або їх комбінацію.

38. Лікарський засіб для застосування за п. 35, який **відрізняється** тим, що одна або більше мутацій в онкогенному гені ROS1 або онкогенному злитті гена ROS1 приводять до експресії білка ROS1 із мутацією G2032R.

39. Лікарський засіб для застосування за п. 35, який **відрізняється** тим, що одна або більше мутацій в онкогенному гені ROS1 або онкогенному злитті гена ROS1 приводять до експресії білка ROS1, що містить: (i) злитий білок ROS1, вибраний з групи, що складається з CD74-ROS1, EZR-ROS1, SLC34A2-ROS1, GOPC-ROS1 і CEP85L-ROS1; та/або (ii) мутацію L1982F, S1986F, F2004C, F2004V, L2026M, G2032R, D2033N або G2101A, або їх комбінацію.

40. Лікарський засіб для застосування за будь-яким із пп. 23-31 і 33, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак характеризується експресією онкогенного гена *ALK* або онкогенного злиття гена ALK.

41. Лікарський засіб для застосування за п. 40, який **відрізняється** тим, що онкогенний ген ALK або онкогенне злиття гена ALK містить одну або більше мутацій гена ALK людини.

42. Лікарський засіб для застосування за п. 41, який **відрізняється** тим, що одна або більше мутацій в онкогенному гені ALK або онкогенному злитті гена ALK приводять до експресії білка ALK, що містить: (i) злитий білок ALK, вибраний з групи, що складається з EML4-ALK або NPM1-ALK, та/або (ii) мутацію G1202R, L1196M, L1198F, G1269A, D1203N або I1171N, або їх комбінацію.

43. Лікарський засіб для застосування за п. 41, який **відрізняється** тим, що одна або більше мутацій в онкогенному гені *ALK* або онкогенному злитті гена *ALK* приводять до експресії білка ALK з однією або більше мутаціями I1171, L1196, L1198, G1202, D1203, G1269, F1174, V1180, C1156, S1206, E1210 або R1275, або їх комбінацією.

44. Лікарський засіб для застосування за п. 41, який **відрізняється** тим, що одна або більше мутацій в онкогенному гені *ALK* або онкогенному злитті гена *ALK* приводять до експресії білка ALK з однією або більше мутаціями, вибраними з групи, що складається з G1202R, G1202del, L1196M, L1196Q, L1198F, G1269A, D1203N, I1171N, I1171S, I1171T, F1174C, F1174L, V1180L, C1156Y, S1206Y, E1210K та R1275Q, або де одна або більше мутацій в онкогенному гені ALK або онкогенному злитті гена ALK приводять до експресії білка ALK зі спільною мутацією G1202R та однією або більше мутаціями, вибраними з L1196M, G1269A та L1198F.

45. Лікарський засіб для застосування за будь-яким з пп. 23-44, що додатково придатний для застосування з одним або більше додатковими терапевтичними агентами.

46. Лікарський засіб для застосування за п. 45, який **відрізняється** тим, що один або більше додаткових терапевтичних агентів являють собою інгібітор тирозинкінази (TKI).

47. Лікарський засіб для застосування за п. 46, який **відрізняється** тим, що TKI являє собою кризотиніб, церитиніб, алектиніб, бригатиніб, лорлатиніб, ентректиніб, репотректиніб, кабозантиніб, форетиніб, талетректиніб, мерестиніб, мазитиніб або енсартиніб.

48. Лікарський засіб для застосування за п. 45, який **відрізняється** тим, що один або більше додаткових терапевтичних агентів являють собою хіміотерапевтичний агент, імуноонкологічний агент, інгібітор SH2, інгібітор MEK, інгібітор MET, інгібітор SHP2, анти-PD-1 агент або інгібітор RAS.

49. Лікарський засіб для застосування за будь-яким із пп. 23-48, який **відрізняєтьс**я тим, що захворювання на рак є метастатичним, рецидивним або рефрактерним до попереднього лікування.

50. Лікарський засіб для застосування за будь-яким із пп. 23-49, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак є метастатичним, рецидивним або рефрактерним до попереднього лікування TKI.

51. Лікарський засіб для застосування за будь-яким із пп. 23-50, який **відрізняється** тим, що захворювання на рак включає метастази в головний мозок.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601